

**Na⁺-TRANSPORTSYSTEME DES MENSCHEN-ERYTHROCYTEN
BEI VERSCHIEDENEN FORMEN DES BLUTHOCHDRUCKS
ROLLE DES PLASMA-KALIUMS UND DER PLASMA-LIPIDE**

JÜRGEN BEHR



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554827_0034

Aus dem Physiologischen Institut der Universität München

Vorstand Prof. Dr.med. E. Gerlach

Na⁺-TRANSPORTSYSTEME DES MENSCHEN-ERYTHROCYTEN
BEI VERSCHIEDENEN FORMEN DES BLUTHOCHDRUCKS
ROLLE DES PLASMA-KALIUMS UND DER PLASMA-LIPIDE

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

BEHR, Jürgen, Josef, Vitus

aus

Bamberg

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:

Prof. Dr. J. Duhm

Prof. Dr. E. Erdmann

Mitberichterstatter:

Prof. Dr. E. Gerlach

Prof. Dr. U. Jehn

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter:

.

Dekan:

Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 30.4.1987

INHALTSVERZEICHNIS

=====

	Seite
1. Einleitung	1
1.1. Zur Pathogenese der essentiellen Hypertonie	1
1.1.1. Genetische Faktoren	1
1.1.2. Die psychosomatische Theorie	2
1.1.3. Das vegetative Nervensystem	2
1.1.4. Das natriuretische Hormon	3
1.1.5. Weitere Faktoren	3
1.1.6. Rolle des Kochsalzes	4
1.1.7. Extrazelluläre Volumenexpansion	4
1.2. Extrazelluläres versus intrazelluläres Na^+	5
1.3. Der Zusammenhang zwischen dem intrazellulären Na^+ und der essentiellen Hypertonie	6
1.3.1. Die osmotische Hypothese	6
1.3.2. Das Na^+ - Ca^{++} -Exchange-Konzept	7
1.3.3. Hemmung der elektrogenen Na^+ - K^+ -Pumpe durch einen zirkulierenden Inhibitor	8
1.3.4. Erhöhung des Zell-Natriums durch einen zirkulierenden Na^+ - K^+ -Pumpeninhibitor	8
1.4. Einstellung der stationären Na^+ -Konzentration in der Zelle	9
1.4.1. Die Na^+ - K^+ -Pumpe	11
1.4.2. Das Na^+ - K^+ -Kotransportsystem	14
1.4.3. Das Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystem	17
1.4.4. Das Na^+ - und K^+ -Leck	20
1.4.5. Der anionische Kationentransport	20
1.5. Zielsetzung	21
2. Methodik	23
2.1. Kontrollgruppen und Patientengut	23
2.1.1. Kontrollgruppen	23
2.1.2. Essentielle Hypertonie	27
2.1.3. Labile Hypertonie	30
2.1.4. Renale Hypertonie	32
2.1.5. Primärer Hyperaldosteronismus	34

2.1.6.	Hypokaliämie	36
2.1.7.	Untersuchungen zum Einfluß von Hydrochlorothiazid auf die erythrocytären Transportsysteme und Elektrolytgehalte in vivo	38
2.1.8.	Orale K^+ -Belastung	39
2.2.	Messung der erythrocytären Kationen-gehalte und Transportraten	39
2.2.1.	Gewinnung der Erythrocyten und Bestimmung des MCHC	39
2.2.2.	Messung des Na^+ -, K^+ - und Rb^+ -Gehaltes der frischen Erythrocyten	40
2.2.3.	Vorbereitung und Durchführung der Inkubation	43
2.2.4.	Kationenmessungen mittels Flammen-Atom-Absorptions-Spektrophotometrie	47
2.2.5.	Bestimmung der Na^+-K^+ -Pumprate	48
2.2.6.	Bestimmung der Na^+-K^+ -Kotransportrate	52
2.2.7.	Bestimmung der Na^+-Li^+ -Gegentransportrate	53
2.2.8.	Bestimmung des Na^+ - und K^+ -Leckflusses	54
2.2.9.	Korrekturrechnung	55
2.2.9.1.	Berechnung der Na^+ -Konzentration im Zell-Wasser	55
2.2.9.2.	Korrektur der Na^+-K^+ -Pumprate und der Na^+-Li^+ -Gegentransportaktivität auf eine konstante intrazelluläre Na^+ -Konzentration	56
2.2.10.	Darstellung eines Einzelversuchs	58
2.2.11.	Chemische Substanzen und Gefäße	61
2.2.12.	Weitere Analysen	62
2.2.13.	Statistik	63
3.	Ergebnisse	65
3.1.	Essentielle und labile Hypertonie	65
3.1.1.	Erythrocytäre Transportraten und Elektrolytgehalte	65
3.1.2.1.	Einfluß der familiären Bluthochdruckbelastung auf die erythrocytären Transportraten und Elektrolytgehalte	69
3.1.2.2.	Probit-Transformation der Na^+-K^+ -Kotransport- und Na^+-Li^+ -Gegentransport-Daten	72

3.1.2.3.	Einfluß einer antihypertensiven Therapie auf die erythrocytären Transportraten und Elektrolytgehalte	78
3.1.3.	Effekte von Hydrochlorothiazid bei vier gesunden Probanden	81
3.1.4.	Plasma-Lipide, Plasma-Renin-Aktivität und Urin-Elektrolytausscheidung bei Normotonikern, labilen und essentiellen Hypertonikern	84
3.1.5.	Beziehungen zwischen Blutdruck, Körpergewicht, Plasma-Lipiden und erythrocytären Transportraten	86
3.1.6.	Beziehungen der erythrocytären Transportraten zum Fettsäuremuster der Erythrocytenmembran	91
3.2.	Sekundäre Hypertonieformen	96
3.2.1.	Renale Hypertonie	96
3.2.2.	Phäochromocytom	99
3.2.3.	Primärer Hyperaldosteronismus	99
3.2.3.1.	Präoperative Untersuchungen	99
3.2.3.2.	Postoperative Untersuchungen	101
3.3.	Erythrocytäre Transportraten und Elektrolytgehalte bei Patienten mit Hypokaliämie	104
3.3.1.	Bartter-Syndrom	106
3.3.2.	Orale K^+ -Belastung	108
3.4.	Beziehungen zwischen der Plasma- K^+ -Konzentration und den erythrocytären Transportraten und Elektrolytgehalten	112
4.	Diskussion	118
4.1.	Sind erythrocytäre Na^+ -Transportsysteme und Elektrolytgehalte bei Patienten mit essentieller Hypertonie charakteristisch verändert?	118

4.2.	Spielt eine familiäre Bluthochdruckbelastung bzw. eine antihypertensive Therapie eine Rolle?	124
4.2.1.	Familiäre Bluthochdruckbelastung	124
4.2.2.	Antihypertensive Therapie	126
4.3.	Wie verhalten sich die erythrocytären Na^+ -Transportsysteme und Elektrolytgehalte bei verschiedenen sekundären Hypertonieformen?	128
4.3.1.	Renale Hypertonie	128
4.3.2.	Phäochromocytom	128
4.3.3.	Primärer Hyperaldosteronismus	129
4.4.	Welche Rolle spielt das Plasma- K^+ ?	130
4.5.	Rolle der Plasma-Lipide	132
4.6.	Überlegungen zur Pathogenese der essentiellen Hypertonie	138
5.	Zusammenfassung	143
6.	Anhang	148
	Bemerkungen zur Bestimmung der Aktivität der verschiedenen Na^+ -Transportsysteme des Erythrocyten mit der hier verwendeten Methodik	148
6.1.	Die Na^+ - K^+ -Pumpe	148
6.2.	Na^+ - K^+ -Kotransport	151
6.3.	Na^+ - Li^+ -Gegentransport	154
6.4.	Na^+ - und K^+ -Leck	156
7.	Literaturverzeichnis	159
8.	Abkürzungsverzeichnis	185
9.	Lebenslauf	187

1. E I N L E I T U N G =====

1.1. ZUR PATHOGENESE DER ESSENTIELLEN HYPERTONIE

Die sogenannte essentielle Hypertonie ist mit einer Prävalenz von durchschnittlich 10-20% die häufigste Erkrankung in den hoch industrialisierten Staaten. Ein erhöhter Blutdruck gehört neben der Hypercholesterinämie und dem Nikotinabusus zu den drei wichtigsten kardiovaskulären Risikofaktoren. Bei Patienten mit Bluthochdruck kommt es gehäuft zur Manifestation von Erkrankungen am Herzen, der Niere und dem Gehirn. Somit trägt die essentielle Hypertonie, die ca. 90% aller Fälle von Bluthochdruck ausmacht, in erheblichem Maße zur Morbidität und Mortalität der Gesamtbevölkerung bei. Hieraus erklären sich die weltweiten Anstrengungen der verschiedensten medizinischen Disziplinen, die Ätiologie und Pathogenese dieser Erkrankung aufzuklären. Unbeantwortet ist auch die Frage, ob der essentiellen Hypertonie eine einheitliche Pathogenese zugrunde liegt oder ob das "Symptom hoher Blutdruck" die gemeinsame Endstrecke unterschiedlicher pathophysiologischer Prozesse darstellt. Ein besseres Verständnis dieser Vorgänge könnte die Entwicklung wirksamerer therapeutischer und prophylaktischer Maßnahmen ermöglichen.

1.1.1. Genetische Faktoren

Schon zu Beginn des 20. Jahrhunderts hat man erkannt, daß die essentielle Hypertonie familiär und in bestimmten Bevölkerungsgruppen gehäuft auftritt (83). Die daraus abgeleitete Hypothese einer genetischen Bluthochdruck-Prädisposition wurde durch tierexperimentelle Untersuchungen von Dahl unterstützt (49). Ihm war es gelungen, zwei Rattenstämme zu züchten, von denen einer auf hohe Kochsalzzufuhr mit der Entwicklung einer Hypertonie reagierte, während der andere normoton blieb. Später wurden auch spontan hypertensive

Stämme isoliert. Die an Menschen und Tieren erhobenen Befunde wurden allgemein dahingehend gedeutet, daß eine chromosomal vererbte Bluthochdruck-Disposition vorliegt, die bei Provokation durch gesteigerten Kochsalzkonsum oder durch andere exogene Faktoren, wie z.B. Überernährung und psychosozialen Streß, zur Manifestation der Hypertonie führt. Die Art der Vererbung ist allerdings bisher nicht geklärt. Wahrscheinlich handelt es sich um einen polygenen Erbgang bzw. ein multifaktorielles Geschehen (83).

1.1.2. Die psychosomatische Theorie

Als Ursache für das familiär gehäufte Auftreten der essentiellen Hypertonie muß neben der chromosomalen auch die Möglichkeit einer "psychischen" Vererbung bedacht werden. Dabei übernehmen die Kinder Verhaltens- und Reaktionsweisen von ihren Eltern, die zu einer übermäßigen bzw. übermäßig häufig bereitgestellten Kreislaufaktivierung führen, ohne daß diese abgerufen wird. Dementsprechend wird bei Patienten mit essentieller Hypertonie häufig eine Aggressionshemmung als typisches Persönlichkeitsmerkmal gefunden (31). Die aggressiven Impulse werden dabei sublimiert und kommen in Form von Überangepaßtheit, gesteigertem Leistungswillen und Helferhaltung zum Ausdruck. Die Beobachtung, daß insbesondere bei jungen Hypertonikern die Therapie mit β -Rezeptoren-Blockern gut anspricht, fügt sich gut in diese psychosomatische Theorie der Hypertonie-Genese ein.

1.1.3. Das vegetative Nervensystem

Von einigen Autoren wird einer verstärkten Aktivität des sympathischen Nervensystems eine wesentliche Rolle bei der Entstehung der essentiellen Hypertonie zugeschrieben. Störungen, die eine solche Hyperaktivität bedingen, könnten auf der Ebene adrenerger Neurone des limbischen Systems lokalisiert sein oder die Regulation pressorischer Reflexe sowie die periphere Katecholaminfreisetzung selbst betreffen (83).

1.1.4. Das natriuretische Hormon

In den letzten Jahren zog der neu entdeckte atriale natriuretische Faktor (ANF) verstärkt Interesse auf sich. Es handelt sich um ein aus 28 Aminosäuren bestehendes Peptid, dessen Hauptbildungsort der rechte Herzvorhof ist und das diuretische, natriuretische und vasodilatatorische Wirkungen besitzt (137). Nach der Isolierung des atrialen natriuretischen Faktors aus dem Ratten-Herzen (12,105,202) wurde er auch im Ratten-Plasma (110,138) und im Vorhof des Menschen-Herzens (131) nachgewiesen. Durch Anwendung radio-immunologischer Methoden ist es inzwischen gelungen, ihn auch im menschlichen Plasma quantitativ zu bestimmen (8). Erste Ergebnisse zeigen, daß bei Patienten mit essentieller Hypertonie die ANF-Konzentration im Plasma signifikant erhöht ist (7,8,131). Diese Befunde lassen unterschiedliche Interpretationen zu. So könnte die erhöhte ANF-Konzentration bei Patienten mit essentieller Hypertonie als der Versuch einer Kompensation einer verminderten renalen Na^+ -Ausscheidung aufgefaßt werden. Auch könnte bei Hypertonikern ein "falscher", d.h. in seiner Aminosäuresequenz veränderter und daher weniger wirksamer natriuretischer Faktor gebildet werden, oder die Ansprechbarkeit der Rezeptoren könnte vermindert sein. Es muß daher offen bleiben, welche Stellung der atriale natriuretische Faktor in der Pathogenese der essentiellen Hypertonie einnimmt.

Mit der Entdeckung des atrialen natriuretischen Faktors ist die Suche nach dem "natriuretischen Hormon" jedoch nicht abgeschlossen. Denn von einigen Autoren wird ein weiterer, natriuretischer Faktor postuliert, der im Unterschied zum ANF eine Vasokonstriktion und Hemmung der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe der Zellmembran bewirken soll (80,108,109,118,119,121,134,175, 214,215) (vgl. auch Abschnitt 1.3.3. und 1.3.4.).

1.1.5. Weitere Faktoren

Zahlreiche Arbeitsgruppen befassen sich mit dem Einfluß des Angiotensin-Converting Enzyms, der Kinine und von Produkten

des Arachidonsäurestoffwechsels auf die Blutdruckregulation. Die mögliche Rolle dieser Faktoren in der Pathogenese der essentiellen Hypertonie ist bisher jedoch nicht geklärt (83).

1.1.6. Rolle des Kochsalzes

Bereits 2300 Jahre vor Christi Geburt beobachtete ein chinesischer Arzt einen Zusammenhang zwischen dem Verzehr stark gesalzener Speisen, einem verhärteten Puls und dem Auftreten von Apoplexie mit Aphasie (145). Erst zu Beginn des jetzigen 20. Jahrhunderts wiesen Ambard und Beaujard erneut darauf hin, daß eine hohe Kochsalzzufuhr die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie begünstigt (4). Aus dieser Erkenntnis entwickelte sich als erstes therapeutisches Prinzip bei Hypertonie die Kochsalzrestriktion (3,47,48,132, 209). Der Zusammenhang zwischen Kochsalzkonsum und der essentiellen Hypertonie wurde durch eine Vielzahl von, insbesondere epidemiologischen und ethnologischen, Untersuchungen bestätigt (78). Andererseits liegen auch Studien vor, die einen Einfluß des erhöhten Kochsalzkonsums auf die Manifestation der essentiellen Hypertonie fraglich erscheinen lassen (83,194).

1.1.7. Extrazelluläre Volumenexpansion

Trotz umfangreicher Untersuchungen ist es bisher nicht gelungen, den kausalen Zusammenhang zwischen kochsalzreicher Ernährung und der Ausbildung einer Hypertonie aufzuklären. In einer von Guyton und Mitarbeitern entwickelten Modellvorstellung ist in der Genese der essentiellen Hypertonie bei erhöhter Na^+ -Zufuhr eine gleichzeitige inadäquate renale Na^+ -Ausscheidung der Ausgangspunkt. Die resultierende Na^+ -Retention führt zu einer extrazellulären Volumenexpansion und konsekutiv zu einem Anstieg des Herzminutenvolumens und des arteriellen Blutdruckes. Letzterer bedingt eine Zunahme der glomerulären Filtrationsrate und somit einen Anstieg der renalen Na^+ -Elimination, so daß sich ein neuer Gleichgewichtszustand zwischen Na^+ -Aufnahme und Ausscheidung auf einem erhöhten Blutdruckniveau einstellt (111,112). Zwar durchläuft

ein Teil der Patienten mit beginnendem Bluthochdruck tatsächlich eine Phase mit vergrößertem Extrazellulärraum und gesteigertem Herzminutenvolumen, dies ist aber nicht obligat. Bei Patienten mit manifester Hypertonie liegen beide Parameter in der Regel im Normbereich (83).

Als umfassende Erklärung der Pathogenese der essentiellen Hypertonie ist dieses Konzept somit sicher nicht ausreichend. Dennoch ist es verständlich, daß Untersuchungen zur Nierenfunktion und zur Zusammensetzung und dem Volumen der Extrazellulärflüssigkeit lange Zeit im Vordergrund der Hypertonieforschung standen. Diese Studien führten unter anderem zur Entdeckung des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (30,167) und so zur Aufklärung der Genese der reno-vaskulären Hypertonie (106).

1.2. EXTRAZELLULÄRES VERSUS INTRAZELLULÄRES Na⁺

Der überwiegende Anteil der bisherigen Untersuchungen zum Zusammenhang zwischen Kochsalz und Bluthochdruck befaßte sich mit dem Extrazellulärraum und dem extrazellulären Natrium bzw. mit dessen Rückwirkungen auf Herz, Kreislauf, Niere und Endokriniem. In neuerer Zeit rückte ein anderer Aspekt, nämlich das intrazelluläre Natrium, in den Vordergrund des Interesses. Wegweisend für diese Entwicklung waren Untersuchungen von Tobian und Binion. Diese Autoren berichteten 1952, daß der Na⁺-Gehalt der Nierenarterienwände bei Patienten mit essentieller Hypertonie erhöht ist (203). 1958 beobachtete D'Amico, daß Erythrocyten von essentiell hypertensiven Patienten mehr Na⁺ enthalten als die normotensiven Kontrollpersonen (5). Dieser Befund wurde von Losse, Wessels et al. und von Gessler an größeren Fallzahlen bestätigt (99,146). Später wurde auch in Leukocyten von essentiellen Hypertonikern ein erhöhter Na⁺-Gehalt gemessen (71). Aus den beschriebenen Befunden wurde die Hypothese abgeleitet, daß das intrazelluläre Na⁺ eine Schlüsselrolle in der Pathogenese der essentiellen Hypertonie spielt. Durch zahlreiche tierexperimentelle Untersuchungen, sowohl bei spontanem als

auch bei experimentell induziertem Hypertonus, wurde diese Hypothese unterstützt (129,172,234).

In der Folge konzentrierten sich die Bemühungen vieler Forscher auf die Beantwortung zweier Fragen:

1. Über welchen Mechanismus führt eine Zunahme des zellulären Natriums zu einem Blutdruckanstieg?
2. Wie kommt die Erhöhung des Zell-Natriums bei essentieller Hypertonie zustande?

1.3. DER ZUSAMMENHANG ZWISCHEN DEM INTRAZELLULÄREN Na^+ UND DER ESSENTIELLEN HYPERTONIE

Vier Hypothesen, in denen versucht wird einen kausalen Zusammenhang zwischen einem erhöhten intrazellulären Na^+ -Gehalt und der Hypertonie herzustellen, sollen hier skizziert werden.

1.3.1. Die osmotische Hypothese

Hierbei handelt es sich um die älteste, im wesentlichen auf Überlegungen von Tobian und Binion zurückgehende Hypothese (203,204). Ihr zufolge bedingt das erhöhte Zellnatrium einen einwärts gerichteten osmotischen Gradienten, der zu einem sekundären Wassereinstrom in die Zelle führt. Das so entstandene zelluläre Ödem der Gefäßwände engt das Gefäßlumen ein, wodurch der periphere Widerstand zunimmt und letztlich der Blutdruck ansteigt.

Gegen dieses Konzept gibt es zwei schwerwiegende Einwände:

1. Es erscheint fraglich, ob der Anstieg des intrazellulären Natrium-Gehaltes quantitativ ausreichend ist, um tatsächlich eine hämodynamisch wirksame Einengung des Gefäßlumens hervorzurufen.
2. Es ist bekannt, daß ein Anstieg des Zellnatriums in der Regel von einem Abfall des intrazellulären K^+ -Gehaltes begleitet ist, so daß die intrazelluläre Na^+ -Erhöhung nicht voll osmotisch wirksam wird.

1.3.2. Das Na^+ - Ca^{++} -Exchange-Konzept

Das Na^+ - Ca^{++} -Exchange-System in der Zellmembran, das Na^+ gegen Ca^{++} austauscht und unter physiologischen Bedingungen einen Netto- Ca^{++} -Auswärtstransport vermittelt, wurde zuerst an Herzmuskelzellen (178) und Nerven-Axonon (13) beschrieben. Später wurde dieses Transportsystem auch an der glatten Gefäßmuskulatur (179) gefunden. Die Na^+ zu Ca^{++} Stöchiometrie beträgt wahrscheinlich 3 zu 1. Demzufolge arbeitet das Na^+ - Ca^{++} -Exchange-System elektrogen. Die Energie für den entgegen dem elektrochemischen Gradienten gerichteten Auswärtstransport von Ca^{++} liefert somit das innen negative Membranpotential und der einwärts gerichtete Gradient für Na^+ , der von der Na^+ - K^+ -Pumpe aufrechterhalten wird.

Nach der von Blaustein entwickelten Hypothese führt ein Anstieg der intrazellulären Na^+ -Konzentration - unabhängig von dessen Ursache - zu einer Verminderung der für den Ca^{++} -Auswärtstransport zur Verfügung stehenden Energie, weil der Na^+ -Gradient reduziert ist. Gleichzeitig kommt es zu einer kompetitiven Hemmung des Ca^{++} -Auswärtstransportes durch die erhöhte intrazelluläre Na^+ -Konzentration und zusätzlich zu einer Beschleunigung des Ca^{++} -Einwärtstransportes an dem bidirektional arbeitenden Na^+ - Ca^{++} -Exchange-System. Folglich steigt die intrazelluläre Konzentration des ionisierten Calziums an. Da das ionisierte Zell-Calzium den Spannungszustand der glatten Muskulatur bestimmt, nimmt somit auch der Gefäßmuskel-Tonus zu. An den Endigungen der sympathischen Nervenfasern bewirkt ein erhöhtes intrazelluläres Ca^{++} eine vermehrte Freisetzung und verminderte Wiederaufnahme von Noradrenalin, wodurch die Noradrenalin-Konzentration im synaptischen Spalt vergrößert wird. Der so erhöhte Tonus der glatten Muskulatur der Arteriolen bewirkt letztlich eine Zunahme des peripheren Widerstandes und somit einen Anstieg des arteriellen Blutdruckes (24-28). Umgekehrt vermindern die sogenannten Calziumantagonisten (z.B. Nifedipin) den Ca^{++} -Einstrom in die Gefäßmuskelzellen und führen zu einer Abnahme des peripheren Widerstandes und des Blutdruckes (82).

1.3.3. Hemmung der elektrogenen Na^+ - K^+ -Pumpe durch einen zirkulierenden Inhibitor

Die Na^+ - K^+ -Pumpe transportiert mit jedem Pump-Zyklus 3 Na^+ -Ionen aus der Zelle heraus und 2 K^+ -Ionen in sie hinein (174). Sie arbeitet also elektrogen. Mit steigender Aktivität der Na^+ - K^+ -Pumpe kommt es somit zu einer Zunahme des innen negativen Membranpotentials, d.h. zu einer Hyperpolarisation, die maximal 10 mV (103) betragen kann.

Haddy und Pamnani sowie andere Autoren fanden Hinweise auf die Existenz eines zirkulierenden Plasmafaktors, der möglicherweise von der anteroventralen Region des dritten Ventrikels im Gehirn gebildet oder beeinflusst wird und der - ähnlich wie Digitalisglykoside - die elektrogene Na^+ - K^+ -Pumpe hemmt. Die Konzentration dieses Faktors sei im Plasma hypertensiver Tiere und im Blut essentiell hypertensiver Patienten erhöht (118,119,121). Ausgehend von diesen Befunden wurde die Hypothese entwickelt, daß durch die Hemmung der Na^+ - K^+ -Pumpe auch deren Beitrag zum Membranpotential vermindert wird, woraus eine Depolarisation resultiert. Dadurch kommt es zur Aktivierung des potentialabhängigen Ca^{++} -Kanals, zu einem vermehrten Ca^{++} -Einstrom in die Zelle und letztlich zu einem Anstieg der intrazellulären Ca^{++} -Konzentration. Hier mündet auch diese Hypothese in die von Blaustein angestellten Überlegungen, denen zufolge eine Zunahme des Zell-Calziums zu einer Erhöhung des peripheren Widerstandes und des arteriellen Blutdruckes führt (siehe oben).

1.3.4. Erhöhung des Zell-Natriums durch einen zirkulierenden Na^+ - K^+ -Pumpeninhibitor

DeWardener und MacGregor fanden ebenfalls einen zirkulierenden Na^+ - K^+ -Pumpen-Inhibitor im Plasma hypertensiver Patienten (175,214,215). Im Gegensatz zu Haddy und Pamnani stellten sie jedoch nicht die durch die Hemmung der Na^+ - K^+ -Pumpe hervorgerufene Depolarisation, sondern die verminderte Na^+ -Elimination aus der Zelle in den Mittelpunkt ihrer Überlegungen. Ihrer Hypothese zufolge kommt es durch die

Hemmung der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumpe zu einem Anstieg der intrazellulären Na^+ -Konzentration, die entsprechend dem $\text{Na}^+\text{-Ca}^{++}$ -Exchange-Konzept die Hypertonie auslöst (vgl. auch Blaustein 27).

Die unter 1.3.2. bis 1.3.4. dargestellten Hypothesen sind keineswegs allgemein anerkannt, sondern Gegenstand der aktuellen Diskussion. Insbesondere die Annahme, daß ein zirkulierender Inhibitor der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumpe eine Hypertonie auslösen soll, ist ein Ansatzpunkt für Kritik. Denn unter Dauertherapie mit herzwirksamen Glykosiden, welche die $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumpe hemmen (188) ist noch nie ein persistierender Anstieg des Blutdruckes beobachtet worden. Auch scheint es zweifelhaft, ob das $\text{Na}^+\text{-Ca}^{++}$ -Exchange-System, falls es an den glatten Muskelzellen der kleinen Widerstandsgefäße überhaupt vorhanden ist, die herausragende Bedeutung für die Einstellung der zellulären Ca^{++} -Konzentration inne hat, die ihm von Blaustein zugeschrieben wird; der jeweilige Beitrag der ATP-abhängigen Ca^{++} -Pumpe an der Zellmembran und der zellulären Ca^{++} -Speicher (endoplasmatisches Retikulum und Mitochondrien) bei der Einstellung der freien Ca^{++} -Konzentration im Cytoplasma der glatten Muskulatur der Arteriolen ist nicht bekannt.

1.4. EINSTELLUNG DER STATIONÄREN Na^+ -KONZENTRATION IN DER ZELLE- Na^+ -TRANSPORTSYSTEME DES ERYTHROCYTEN

Will man die oben gestellte zweite Frage nach der Ursache der erhöhten intrazellulären Na^+ -Konzentration beantworten, so ist es naheliegend, die Na^+ -Transportsysteme der Zellmembran zu untersuchen, die für die Einstellung der stationären Na^+ -Konzentration in der Zelle und deren funktionsabhängige Änderungen verantwortlich sind.

Ein Anstieg der zellulären Na^+ -Konzentration kann grundsätzlich auf zweierlei Weise zustande kommen: Entweder durch eine Hemmung des Na^+ -Auswärtstransportes oder durch eine Beschleunigung des Na^+ -Einwärtstransportes. Eine mögliche Hemmung des Na^+ -Auswärtstransportes durch einen $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumpen-Inhibitor wurde bereits oben abgehandelt. Der zweiten

Möglichkeit, daß ein beschleunigter Na^+ -Einwärtstransport für einen Anstieg des Zell-Natriums verantwortlich sein kann, wurde weitaus weniger Beachtung geschenkt. Zudem sind an Nerven- und Muskelzellen zahlreiche Systeme am Na^+ -Einwärtstransport beteiligt, wie z.B. der potentialabhängige schnelle Na^+ -Kanal, Na^+ -Substrat-Kotransport-Systeme (z.B. Na^+ -Aminosäure- und Na^+ -Glucose-Kotransport), das Chlorid-abhängige Na^+ - K^+ -Kotransport-System, das Na^+ - Ca^{++} - und Na^+ - H^+ -Exchange-System und schließlich das unspezifische Na^+ -Leck. Da für nur wenige dieser Transportsysteme spezifische Inhibitoren zur Verfügung stehen, war es bisher nicht möglich, ihren jeweiligen Anteil am Gesamt- Na^+ -Einstrom zu differenzieren.

Der Zusammenhang zwischen dem Na^+ -Transport an der Zellmembran und der essentiellen Hypertonie wurde in den weitaus meisten Studien am Erythrocyten untersucht, weil er als einzige menschliche Zelle leicht in größeren Mengen gewonnen werden kann und ein großer Erfahrungsschatz im experimentellen Umgang mit diesen Zellen vorliegt. Zudem wurden grundlegende Transportphänomene, die auch an anderen Körperzellen vorhanden sind, am Erythrocyten entdeckt, wie z.B. die Funktion der Na^+ - K^+ -Pumpe (122,174), deren Hemmung durch Digitalis-Glykoside (188), die ATP-abhängige Ca^{++} -Pumpe (189), der durch intrazelluläres Calcium induzierte K^+ -Kanal (95), das Na^+ - K^+ -Kotransportsystem (125), der Cl^- - HCO_3^- -Austausch (120,223) und das Pumpen-Leck-Modell der Zellvolumenregulation (205).

Der Erythrocyt ist aus membranphysiologischer Sicht die am besten untersuchte Zelle überhaupt, wodurch auch bei neuen Fragestellungen der Aufbau der Experimente und die Interpretation der Ergebnisse erleichtert wird. Dennoch muß vor einer unreflektierten Übertragung von Befunden, die am Erythrocyten erhoben wurden, auf andere Körperzellen gewarnt werden. Während beim Erythrocyten, entsprechend seiner extrem spezialisierten Funktion im Atemgasaustausch des Organismus, erhebliche Veränderungen der Membraneigenschaften toleriert werden, solange die Intaktheit und Verformbarkeit der Zellmembran und die Hämoglobinfunktion erhalten bleiben, würden entsprechende Membranveränderungen an

erregbaren Zellen (z.B. Muskel- oder Nervenzellen) unter Umständen deletäre Folgen haben (139). Die Annahme jedoch, daß sich generalisierte Membran-Transportveränderungen bzw. Defekte möglicherweise auch am Erythrocyten manifestieren, scheint durchaus gerechtfertigt.

Im Folgenden sollen die verschiedenen Na^+ -Transportsysteme des Erythrocyten (vgl. Abb. 1) dargestellt werden.

1.4.1. Die Na^+ - K^+ -Pumpe

An erster Stelle in Abbildung 1 steht die Na^+ - K^+ -Pumpe. Sie vermittelt den Transport von Na^+ - und K^+ -Ionen entgegen deren elektrochemischen Gradienten und verbraucht dabei Stoffwechselenergie in Form von ATP. Bei einem Pump-Zyklus transportiert die Na^+ - K^+ -Pumpe 3 Na^+ -Ionen aus der Zelle heraus und 2 K^+ -Ionen in sie hinein und hydrolysiert dabei 1 ATP-Molekül zu ADP und anorganischem Phosphat (67,98,102, 103,174,192). Dementsprechend findet sich bei digitalisierten Patienten ein erhöhter Na^+ - und verminderter K^+ -Gehalt der Erythrocyten (11,160).

Obwohl umfangreiche Untersuchungen bezüglich Kinetik und Molekularstruktur der Na^+ - K^+ -Pumpe vorliegen, ist der molekulare Transportmechanismus noch nicht völlig aufgeklärt (67,98), so daß hier auf die Darstellung möglicher Modellvorstellungen verzichtet wird.

Neben dem beschriebenen 3 Na^+ - zu 2 K^+ -Austausch kann die Na^+ - K^+ -Pumpe auch noch andere Transportfunktionen erfüllen:

1. In Abwesenheit von extrazellulärem K^+ tritt ein 1 zu 1 Na^+ - Na^+ -Austausch auf, der Ouabain-sensitiv und von intrazellulärem ATP und ADP abhängig ist. Dabei kommt es nicht zu einer Hydrolyse von ATP. Extrazelluläres K^+ hemmt diesen Na^+ - Na^+ -Austausch, wobei der halbmaximale Effekt bei ca. 1 mM K^+ eintritt (67,103,192).

2. In Abwesenheit von intrazellulärem Na^+ vermittelt die Na^+ - K^+ -Pumpe einen ebenfalls Ouabain-sensitiven 1 zu 1 K^+ - K^+ -Austausch, der durch intrazelluläres ATP und anorganisches Phosphat aktiviert wird, ohne daß eine ATP-Hydrolyse

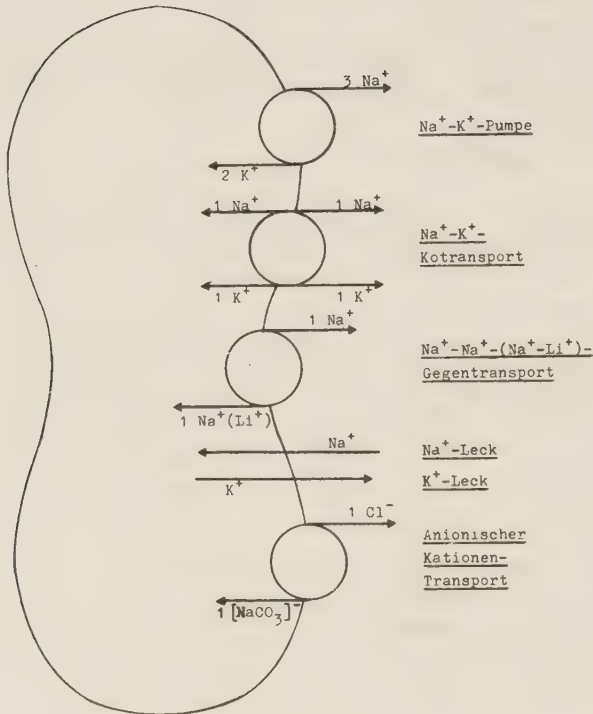


Abbildung 1:

Na^+ -Transportsysteme der Erythrocytenmembran. Angegeben sind nur die unter physiologischen Bedingungen bedeutsamen Transportrichtungen.

auftritt (67,103,192). Dieser K^+ - K^+ -Austausch wird durch intrazelluläres Na^+ konzentrationsabhängig gehemmt. Bei einer physiologischen Na^+ -Konzentration im Menschen-Erythrocyten gelangen ca. 80% des durch die Na^+ - K^+ -Pumpe einwärts transportierten K^+ im Austausch gegen internes Na^+ in die Zelle und die restlichen 20% auf dem Wege des 1:1 K^+ - K^+ -Austausches (104).

3. In Na^+ - und K^+ -freien Cholin- oder Magnesium-Medien kommt es zu einem entkoppelten Na^+ -Ausstrom aus dem Erythrocyten, der Ouabain-sensitiv ist und von Stoffwechselenergie in Form von ATP abhängt. Dabei wird pro 3 Na^+ -Ionen, die die Zelle verlassen, 1 ATP-Molekül zu ADP und anorganischem Phosphat hydrolysiert (67,103,192).

4. Schließlich kann unter besonderen experimentellen Bedingungen der gesamte Pump-Zyklus in umgekehrter Richtung ablaufen. Hierbei wird pro 3 Na^+ -Ionen bzw. 2 K^+ -Ionen, die in die Zelle gelangen bzw. diese verlassen, 1 ATP-Molekül aus ADP + anorganischem Phosphat synthetisiert (67,103,104, 192).

Von allen beschriebenen Funktionen der Na^+ - K^+ -Pumpe steht unter physiologischen Bedingungen der 3 zu 2 Na^+ - K^+ -Austausch an erster Stelle. Daher dient die Na^+ - K^+ -Pumpe am Erythrocyten und an allen anderen Zellen vor allem der Aufrechterhaltung der elektrochemischen Gradienten für Na^+ und K^+ . Da durch die Na^+ - K^+ -Pumpe immer mehr Teilchen aus der Zelle heraus als in die Zelle hinein transportiert werden, ist sie an der Einstellung der stationären Teilchenkonzentration in der Zelle mitbeteiligt. Damit greift sie in die Regulation des Zellvolumens ein und wirkt einer kolloid-osmotischen Schwellung und Zytolyse der Zellen entgegen. Auf Grund der 3 Na^+ - zu 2 K^+ -Stöchiometrie arbeitet die Na^+ - K^+ -Pumpe elektrogen und kann bei Zellen mit hohem Membranpotential bis zu 10 mV zum innen negativen Membranpotential beitragen. Dieser Effekt der Na^+ - K^+ -Pumpe ist am Erythrocyten wegen der relativ hohen konduktiven Anionenpermeabilität seiner Membran kaum nachweisbar. Für andere, insbesondere erregbare Strukturen, wie z.B. Nerven- und Muskelzellen, ist die hyperpolarisierende Wirkung der Na^+ - K^+ -Pumpe von Bedeutung,

da potentialabhängige Na^+ - und Ca^{++} -Kanäle in ihrer Funktion beeinflusst werden (vgl. 1.3.3.).

Hinsichtlich möglicher Zusammenhänge zwischen der Aktivität der Na^+ - K^+ -Pumpe und der Pathogenese der essentiellen Hypertonie sei hier auf die bereits beschriebenen, von Haddy und Pamnani bzw. von DeWardener und MacGregor erarbeiteten Hypothesen verwiesen (vgl. Einleitung, Abschnitt 1.3.3. und 1.3.4.).

1.4.2. Das Na^+ - K^+ -Kotransportsystem

1966 wurde erstmals berichtet, daß am Menschen-Erythrocyten neben der Na^+ - K^+ -Pumpe ein zweites Na^+ -Transportsystem existiert, das Na^+ entgegen einem Konzentrationsgradienten aus der Zelle eliminiert. Dieses System ist Ouabain-resistent, von extrazellulärem Na^+ abhängig und durch Ethacrynsäure hemmbar (124,125). Eine Vielzahl von Untersuchungen der folgenden Jahre zielten auf eine genaue Charakterisierung dieser sogenannten "zweiten" Na^+ -Pumpe. Die Ergebnisse belegten, daß am Menschen-Erythrocyten Ouabain-resistente Na^+ - und K^+ - (bzw. Rb^+ -) Bewegungen stattfinden, die nicht linear vom Gradienten dieser Ionen abhängen, sondern eine Sättigungscharakteristik aufweisen (14,69,70,149,177,184). Wiley und Cooper schließlich postulierten im Jahre 1974 die Existenz eines Ouabain-resistenten Na^+ plus K^+ Kotransportsystems (225). Die Arbeitsweise dieses Na^+ - K^+ -Kotransportsystems konnte nicht durch die Annahme einer einfachen Na^+/Na^+ und K^+/K^+ Austauschdiffusion erklärt werden, da unter bestimmten experimentellen Bedingungen auch Na^+ - und K^+ -netto-Bewegungen auftraten (225). Später berichteten Dunham et al. (68) und Chipperfield (41), daß das Na^+ - K^+ -Kotransportsystem auch Chlorid-abhängig ist. Die Stöchiometrie des elektroneutral und bidirektional arbeitenden Kotransportsystems beträgt somit wahrscheinlich 1 K^+ zu 1 Na^+ zu 2 Cl^- (113,114), wobei nach neueren Untersuchungen jedoch auch ein 1 zu 1 Na^+/Na^+ oder K^+/K^+ exchange sowie ein unidirektionaler KCl-Kotransport möglich ist (37,61,63,66, 116, 130,140,141,221).

Ein weiteres Charakteristikum des erythrocytären $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Kotransportsystems ist die ausgeprägte interindividuelle Variabilität seiner Maximalaktivität, wobei die individuelle Aktivität in der Regel über lange Zeiträume konstant bleibt (52,60,88,89). Für die interindividuellen Unterschiede in der maximalen Kotransportaktivität werden genetische Faktoren verantwortlich gemacht (157). Die physiologische Bedeutung dieses Phänomens ist bisher nicht geklärt.

Neben den Menschen-Erythrocyten weisen auch zahlreiche andere Zellen ein Na^+ - und/oder $\text{K}^+\text{-Cl}^-$ -Kotransportsystem auf, so z.B. Vogel-Erythrocyten (113,114), Nieren-Tubuluszellen des dicken aufsteigenden Teils der Henle'schen Schleife (107), glatte Muskelzellen (135,166,222), Tintenfisch-Axone (182) und Nervenzellen von Flußkrebse (2). Die physiologische Bedeutung des $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Kotransportsystems ist bisher nicht für alle Zelltypen, bei denen es vorhanden ist, bekannt. Eine Beteiligung des Kotransportsystems an der Zellvolumenregulation ist für Vogel-Erythrocyten nachgewiesen (113,114) und wird auch für Menschen- und Ratten-Erythrocyten diskutiert (61,62,64). Eine spezielle Funktion erfüllt das Kotransportsystem an Epithelien, z.B. an den Tubuluszellen des dicken aufsteigenden Anteils der Henle'schen Schleife der Warmblüterniere. Dort findet sich das Kotransportsystem nur an der apikalen (=luminalen) Membran. Es vermittelt einen Netto-Einwärtstransport von Na^+ , K^+ und Cl^- . Während das K^+ , begünstigt durch die hohe K^+ -Leitfähigkeit der apikalen Membran, wieder in das Tubuluslumen zurückdiffundiert, wird das Na^+ an der basolateralen Seite durch die $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumpe an das Interstitium abgegeben. Chlorid und Wasser folgen passiv. Es resultiert eine Kochsalz- und Wasser-Resorption (107,216). Die starke natriuretische und diuretische Wirkung der sogenannten Schleifendiuretika - Ethacrynsäure, Furosemid, Piretanid und Bumetanid - beruht auf der Hemmung dieses Resorptionsmechanismus. Möglicherweise haben die Schleifendiuretika noch einen weiteren, extrarenalen Angriffspunkt am venösen Gefäßsystem (79).

Die genaue Funktion des Kotransportsystems an glatten

Muskelzellen und Nervenzellen ist bisher nicht bekannt. Da es sich um ein bidirektional arbeitendes Transportsystem handelt, kann es, entsprechend den jeweiligen Konzentrationen von Na^+ , K^+ und Cl^- im Intra- und Extrazellulärraum, entweder einen Netto-Einwärts- oder einen Netto-Auswärts-transport dieser Ionen vermitteln und somit regulierend auf den transmembranalen Gradienten von Na^+ , K^+ und Cl^- einwirken. Die Richtung des Netto-Transportes läßt sich bei Annahme eines streng gekoppelten $[1\text{Na}^+ + 1\text{K}^+ + 2\text{Cl}^-]$ -Kotransportes unter Verwendung einer von Haas et al. (114) entwickelten Gleichung berechnen. Setzt man die für glatte Muskelzellen und Nervenzellen unter physiologischen Bedingungen geltenden intra- und extrazellulären Na^+ -, K^+ - und Cl^- -Konzentrationen in diese Gleichung ein, so ergibt sich ein einwärtsgerichteter Netto-Transport, während sich bei Verwendung der entsprechenden Daten für den Menschen-Erythrocyten auf Grund seiner hohen Cl^- -Konzentration ein auswärtsgerichteter Netto-Transport errechnet (52,61). Diese Überlegungen machen klar, daß die Funktion des Na^+ - K^+ -Kotransportsystems in Abhängigkeit von den jeweiligen, zellspezifischen Ionenkonzentrationen bei verschiedenen Zellspezies verschieden sein kann.

Der Gedanke, es könne ein Zusammenhang zwischen der essentiellen Hypertonie und der Aktivität des Na^+ - K^+ -Kotransportsystems bestehen, basiert auf Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Garay. Diese Autoren berichteten 1979/80, daß bei Patienten mit essentieller Hypertonie die Kotransportrate der Erythrocyten drastisch auf die Hälfte bis ein Drittel des Normwertes vermindert ist (46,88,89,90,93). Auch bei Nachkommen hypertensiver Eltern wurde eine Reduktion der Kotransportrate festgestellt (46,88,89,90,93,157). Aus diesen Befunden wurde gefolgert, daß die Aktivität des Kotransportsystems genetisch determiniert ist. Darüber hinaus wiesen die ursprünglichen Daten nur eine geringe Überlappung zwischen Normotonikern und Hypertonikern bzw. zwischen essentiellen und sekundären Hypertonikern auf, so daß eine verminderte Kotransportaktivität als spezifischer Marker der essentiellen Hypertonie, mit möglicherweise großer diagnostischer Bedeutung, angesehen wurde (46,88,89,90,93,157).

Hinsichtlich der Pathogenese der essentiellen Hypertonie stellte Garay die Hypothese auf, daß der vererbte Kotransport-Defekt sowohl am Erythrocyten als auch an den glatten Muskelzellen der Widerstandsgefäße zu einer Herabsetzung des Na^+ -Auswärtstransportes führe, wodurch die intrazelluläre Na^+ -Konzentration ansteige. Das erhöhte Zell-Natrium würde dann entsprechend der Na^+ - Ca^{++} -Exchange-Hypothese die Hypertonie auslösen (88). Eine genauere Betrachtung dieser Hypothese ist Gegenstand der Diskussion.

1.4.3. Das Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystem

Ausgangspunkt für die Entdeckung des Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems war die Beobachtung von Maggs aus dem Jahre 1967, daß bei manischen Patienten, die mit Li^+ therapiert wurden, der erythrocytäre Li^+ -Gehalt nur ca. zu einem Drittel bis zur Hälfte der Plasma- Li^+ -Konzentration entsprach (150). Dieser Befund deutete auf die Existenz eines Li^+ -Transportsystems hin, das in der Lage ist, das cytotoxische Li^+ entgegen seinem Konzentrationsgradienten aus dem Menschen-Erythrocyten zu eliminieren. Mendels und Frazer berichteten 1973, daß sich der Quotient aus erythrocytärem Li^+ -Gehalt und Plasma- Li^+ -Konzentration bei manisch-depressiven Patienten von dem gesunder Probanden unterscheidet (156) und somit interindividuelle Unterschiede im erythrocytären Li^+ -Transport bestehen müssen. In den folgenden Jahren, von 1975-1978, wurde von Tosteson und Mitarbeitern sowie von Duhm und Mitarbeitern am Menschen-Erythrocyten ein entsprechendes Transportsystem, das sogenannte Na^+ - Li^+ -Gegentransport- oder Na^+ - Li^+ -Exchange-System genau charakterisiert (18,55-57,59,115,171,187). Ein gleichartiges Transportsystem ist auch an den Erythrocyten von Rind, Pferd, Schaf und Kaninchen vorhanden (18,57,173), fehlt aber an der Membran des Rattenerythrocyten (51).

Das Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystem vermittelt einen bidirektionalen, Ouabain- und ATP-unabhängigen Austausch von Na^+ gegen Li^+ , Na^+ gegen Na^+ bzw. Li^+ gegen Li^+ , jeweils im Verhältnis

1 zu 1. Die Affinität des Systems für Li^+ ist ca. 20 mal größer als für Na^+ . Infolge der geringen intrazellulären Na^+ -Konzentration und der hohen Affinität für Li^+ ist es in der Lage, Li^+ entgegen seinem Konzentrationsgradienten aus der Zelle herauszutransportieren, wobei der einwärtsgerichtete Na^+ -Gradient die nötige Energie liefert (sekundär aktiver Transport). Phloretin hemmt das Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystem vollständig (57,60,169,171) und das SH-Reagenz N-Ethylmaleimid zu ca. 60% (18,173).

Unter physiologischen Bedingungen besteht die Funktion des Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems in einem 1 zu 1 Austausch von Na^+ gegen Na^+ ; es vermittelt somit einen "Nonsense-Transport", da durch die strikte 1 zu 1 Stöchiometrie des Systems ein Netto- Na^+ -Einwärts- oder Auswärtstransport nicht möglich ist. Ein wichtiges Charakteristikum des Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems ist die stark ausgeprägte interindividuelle Variabilität seiner Maximalaktivität (56,187), deren Ursache und funktionelle Relevanz bis heute ungeklärt ist. Im Gegensatz zu den interindividuellen Unterschieden ist die individuelle Aktivität des Systems in der Regel über Jahre konstant (52,54). In dieser Hinsicht gleicht das Na^+ - Li^+ -Exchange- dem Na^+ - K^+ -Kotransportsystem.

Canessa und Tosteson berichteten 1980, daß die Na^+ - Li^+ -Exchangerate bei Patienten mit essentieller Hypertonie auf das Doppelte der Norm erhöht ist, während sie bei sekundären Hypertonikern nicht von der Kontrollgruppe abweicht (35). Zwischen den Daten der Normotoniker und denen der essentiellen Hypertoniker bzw. der essentiellen und sekundären Hypertoniker bestand nur eine sehr geringe Überlappung. Außerdem zeigten die Autoren, daß auch bei Normotonikern mit familiärer Bluthochdruckbelastung die Na^+ - Li^+ -Gegentransportrate erhöht ist (35). Aus diesen Befunden wurde geschlossen, daß einerseits die Aktivität des Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems genetisch determiniert ist und daß andererseits eine Beschleunigung dieses Transportsystems - ebenso wie eine verminderte Kotransportrate - einen für die essentielle

Hypertonie spezifischen Marker darstellt, der sogar eine diagnostische Aussage erlauben könnte.

Ein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen der Beschleunigung des Gegentransportsystems und der essentiellen Hypertonie lag zunächst, unter Berücksichtigung des oben beschriebenen 1 zu 1 Na^+/Na^+ -Exchange, nicht auf der Hand. Neue Aspekte ergaben sich aber aus Untersuchungen, die zeigten, daß Wasserstoffionen das Na^+-Li^+ -Exchangesystem kompetitiv hemmen können (53,86,128). Es könnte sich somit bei dem Na^+-Li^+ -Gegentransportsystem des Erythrocyten um ein Relikt des Na^+-H^+ -Exchange-Systems der erythropoetischen Zellreihe handeln (128,151). Ein solcher Na^+-H^+ -Exchange-mechanismus ist für nahezu alle Zellen nachgewiesen (9,151, 181) und seine Funktion besteht unter anderem in der Regulation des intrazellulären pH-Wertes. Für die Existenz eines Na^+-H^+ -Austausches an teilungsfähigen Vorstufen des adulten Erythrocyten spricht zudem, daß eine Aktivierung dieses Transportsystems eine unabdingbare Voraussetzung für jede Zellteilung ist (151). Folglich könnten Veränderungen der Na^+-Li^+ -Gegentransportrate des Erythrocyten Hinweise auf gleichsinnige Veränderungen der Na^+-H^+ -Exchangerate anderer Zellspezies geben. Auf diesen Überlegungen basiert die Hypothese, daß bei Patienten mit essentieller Hypertonie via Beschleunigung des Na^+-H^+ -Exchangers der glatten Muskelzellen der Widerstandsgefäße der intrazelluläre Na^+ -Gehalt und pH ansteige (86). Die Erhöhung des Zell-Natriums könnte dann über den oben beschriebenen $\text{Na}^+-\text{Ca}^{++}$ -Exchangemechanismus eine Hypertonie auslösen.

Einer anderen Hypothese zufolge könnte ein beschleunigter Na^+-H^+ -Exchange in der Niere eine Na^+ -Retention bewirken (9). Entsprechend dem oben beschriebenen Konzept von Guyton und Mitarbeitern könnte dies via Expansion des Extrazellulärvolumens einen Blutdruckanstieg auslösen. Schließlich würde sich ein neues Gleichgewicht zwischen Na^+ -Aufnahme und renaler Na^+ -Ausscheidung auf einem erhöhten Blutdruckniveau ausbilden (9,10). Unterstützung erfährt dieses Konzept durch

Befunde von Weder (217), der eine inverse Beziehung zwischen der Na^+ - Li^+ -Exchangerate des Erythrocyten und der renalen Li^+ -Clearance fand (vgl. auch Abschnitt 4.6.).

1.4.4. Das Na^+ - und K^+ -Leck

Unter Leckpermeabilität versteht man ganz allgemein diejenige Permeabilität, die nach Hemmung aller spezifischen Transportsysteme noch verbleibt. Da es sich um passive Ionenströme handelt, wandern die Ionen in der Richtung ihres jeweiligen elektrochemischen Gradienten. Es besteht folglich eine lineare Beziehung zwischen der Größe des Na^+ - bzw. K^+ -Leckflusses und dem elektrochemischen Gradienten für Na^+ bzw. K^+ zwischen Intra- und Extrazellulärraum (15).

Das Na^+ - und K^+ -Leck des Menschen-Erythrocyten ist sehr klein und liegt nur wenig über der Permeabilität proteinfreier Lipid-Doppelschichten (15). Ein Zusammenhang zwischen dem Na^+ -Leck und der Pathogenese der essentiellen Hypertonie ist insofern vorstellbar, als ein verstärkter Na^+ -Leck-Einstrom zu einem Anstieg der intrazellulären Na^+ -Konzentration führt, der eine kompensatorische Beschleunigung des Na^+ -Auswärtstransportes an der Na^+ - K^+ -Pumpe bewirkt (91,96,205), so daß sich ein neues Gleichgewicht zwischen Na^+ -Ein- und Ausstrom bei einer erhöhten intrazellulären Na^+ -Konzentration einstellt. Entsprechend der Na^+ - Ca^{++} -Exchange-Hypothese von Blaustein könnte so ein Anstieg des peripheren Widerstandes und damit des Blutdruckes ausgelöst werden. Bisherige Untersuchungen erbrachten jedoch keinen Nachweis einer spezifischen Veränderung des Na^+ - oder K^+ -Lecks bei Patienten mit essentieller Hypertonie.

1.4.5. Der anionische Kationentransport

An fünfter Stelle in Abbildung 1 steht der anionische Kationentransport, der von Becker und Duhm und Funder et al. (17,85) beschrieben wurde. Hierbei handelt es sich um einen Transport von $(\text{NaCO}_3)^-$ -Ionenpaaren am Chlorid-Bicarbonat-Austauschsystem des Erythrocyten, das im Rahmen des CO_2 -Transportes im Blut eine wichtige Funktion erfüllt. Da sich

in jeder Bicarbonatlösung auch Carbonationen bilden, welche sich spontan mit Na^+ - oder Li^+ -Ionen zu einfach negativ geladenen $(\text{NaCO}_3)^-$ bzw. $(\text{LiCO}_3)^-$ -Ionenpaaren verbinden, tritt auch ein Austausch von extrazellulären $(\text{NaCO}_3)^-$ -Ionenpaaren und intrazellulären Cl^- -Ionen auf, wodurch letztlich Na^+ in die Zelle gelangen kann.

1.5. FRAGESTELLUNG

In den letzten 25 Jahren und in verstärktem Maße nach den aufsehenerregenden Publikationen der Arbeitsgruppen von Garay und Canessa in den Jahren 1979 und 1980 (35,90,93) wurde eine Vielzahl von Untersuchungen über die Na^+ -Transportsysteme der Erythrocyten-Membran und den Na^+ -Gehalt des Erythrocyten bei Patienten mit essentieller Hypertonie durchgeführt. Sie erbrachten zum Teil widersprüchliche Ergebnisse.

Die vorliegende Studie sollte zur Klärung folgender Fragen beitragen:

1. Sind die Aktivitäten der Na^+ -Transportsysteme (insbesondere des Na^+ - K^+ -Kotransport- und Na^+ - Li^+ -Gegentransport-Systems) und die Na^+ -Gehalte des Erythrocyten bei Patienten mit essentieller Hypertonie charakteristisch verändert?
2. Kann die Aktivität eines oder mehrerer Na^+ -Transportsysteme als diagnostisches Kriterium für die essentielle Hypertonie herangezogen werden?
3. Wie verhalten sich die erythrocytären Na^+ -Transportsysteme und Elektrolytgehalte bei renaler und Mineralokortikoid-induzierter Hypertonie?
4. Gibt es neben genetischen (z.B. familiäre Bluthochdruckbelastung) auch exogen variable Faktoren, welche die Aktivität der verschiedenen Na^+ -Transportsysteme beeinflussen?
5. Besteht ein Zusammenhang zwischen der Zusammensetzung der Plasma-Lipide bzw. der Membranfettsäuren und der Aktivität

der verschiedenen Na^+ -Transportsysteme des Menschen-Erythrocyten?

6. Werden die Aktivitäten der Na^+ -Transportsysteme durch eine antihypertensive Therapie oder durch Veränderungen des K^+ -Haushaltes beeinflusst?

7. Inwiefern könnten die hier erhobenen Befunde einen Beitrag zur Aufklärung der Pathogenese der essentiellen Hypertonie leisten?

2. M E T H O D I K =====

2.1. KONTROLLGRUPPEN UND PATIENTENGUT

107 von insgesamt 116 untersuchten Probanden konnten auf Grund einer eindeutigen Diagnose einer der sieben Gruppen in Tabelle 1 zugeordnet werden. Um den Einfluß geschlechtsbedingter Faktoren gering zu halten, wurden vorwiegend nur Männer untersucht. Die an den männlichen Kontrollpersonen erhobenen Daten dienten als Vergleichswerte für die ebenfalls rein männlichen Patientengruppen (essentielle, labile und renale Hypertonie). Auch die drei weiblichen und acht männlichen Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus wurden mit der männlichen Kontrollgruppe verglichen. Den sieben Frauen und zwei Männern mit Hypokaliämie wurde die weibliche Kontrollgruppe gegenübergestellt.

2.1.1. Kontrollgruppen

Insgesamt wurden 42 gesunde Frauen und Männer im Alter von 22 bis 60 Jahren untersucht (siehe Tabelle 2a und 2b). Es handelte sich überwiegend um Angestellte der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München aus nicht medizinischen Berufen, wie z.B. Elektriker, Schlosser und Verwaltungsangestellte. 19 der 42 Probanden waren Studenten, medizinisch technische Assistentinnen und Ärzte.

Bei allen Kontrollpersonen wurde durch mindestens dreimalige, an verschiedenen Tagen durchgeführte Blutdruckmessungen, bei denen Werte von 140 mmHg systolisch und 90 mmHg diastolisch nicht überschritten werden durften, das Vorliegen einer Hypertonie ausgeschlossen. Anamnese, klinische Untersuchung und einige Laborparameter (u.a. Plasma-K⁺-Konzentration, Serum-Creatinin-Konzentration und Plasma-Renin-Aktivität) ergaben bei keinem Probanden Hinweise auf das

Tabelle 1: Basisdaten der verschiedenen Kontroll- und Patientengruppen

	KONTROLLGRUPPEN		H Y P E R T O N I E			PRIMÄRER HYPERALDO- STERONISMUS	HYPOKALIÄMIE
	MÄNNER	FRAUEN	ESSENTIELLE	LABILE	RENALE		
Anzahl	32	10	24	13	8	11	9
Männer/Frauen	32/0	0/10	24/0	13/0	8/0	8/3	2/7
Lebensalter [Jahre]	37 ± 12	35 ± 10	42 ± 10	39 ± 15	41 ± 13	50 ± 12 ¹⁾	38 ± 10
Bereich	22 - 60	23 - 52	23 - 62	16 - 62	25 - 62	31 - 70	20 - 53
Körpergewicht [kg]	75 ± 9	59 ± 4	82 ± 13 ¹⁾	82 ± 12 ²⁾	68 ± 8 ²⁾	79 ± 18	61 ± 16
Blutdruck [mmHg]							
systolisch	121 ± 9	109 ± 5	176 ± 17	146 ± 10	174 ± 18	185 ± 25	113 ± 22
diastolisch	77 ± 7	70 ± 5	112 ± 9	92 ± 3	107 ± 14	114 ± 8	72 ± 10
Serum-Kreatinin [mg/100 ml]	0,9 ± 0,2	-	1,1 ± 0,2 ¹⁾	0,9 ± 0,2 ⁴⁾	2,1 ± 0,7 ³⁾⁴⁾	1,2 ± 0,3 ³⁾	1,0 ± 0,4

1) p < 0,01 gegenüber Kontrollgruppe Männer

2) p < 0,05 gegenüber Kontrollgruppe Männer

3) p < 0,005 gegenüber Kontrollgruppe Männer

4) p < 0,05 gegenüber essentielle Hypertonie

Mittelwerte ± 1 Standardabweichung

Tabelle 2a: Kontrollgruppe (Männer)

Nr.	NAME	ALTER [Jahre]	BLUTDRUCK [mmHg]	FAMILIÄRE HYPER- TONIEBELASTUNG	VORERKRANKUNGEN UND ALLGEMEINE BEFUNDE
1	B.J.	22	120/80	FB-	-
2	F.E.	22	120/80	FB-	-
3	B.H.	23	105/70	FB+	-
4	F.A.	23	120/85	FB-	-
5	Z.T.	23	100/65	FB-	-
6	H.G.	24	115/75	FB+	-
7	T.K.	24	130/78	FB-	-
8	R.K.	24	120/70	FB+	-
9	T.W.	25	130/90	FB+	-
10	M.H.	26	117/65	FB+	-
11	B.W.	26	130/80	FB-	-
12	G.H.	29	120/80	FB+	-
13	M.H.	29	129/85	FB-	Hypercholesterinämie
14	A.G.	30	115/73	FB-	-
15	G.B.	31	140/70	FB+	-
16	W.H.	35	130/80	FB-	-
17	F.S.	39	117/80	FB-	-
18	K.R.	39	110/78	FB-	Hypertriglyceridämie
19	S.O.	41	122/83	FB-	Adipositas
20	Z.R.	42	120/80	FB-	Hypercholesterin- u. Hypertriglyceridämie
21	R.R.	42	128/77	FB-	-
22	H.J.	44	120/80	FB-	Hypercholesterinämie
23	H.H.	48	135/78	FB-	Hypercholesterinämie
24	L.H.	47	130/88	FB+	Hypercholesterin- u. Hypertriglyceridämie; Adipositas
25	M.M.	49	115/77	FB-	Hypercholesterin- u. Hypertriglyceridämie
26	B.O.	50	120/78	FB-	Hypertriglyceridämie
27	W.H.	50	130/85	FB-	Hypercholesterinämie; Adipositas
28	Y.	50	112/72	FB-	Adipositas
29	B.E.	53	108/67	FB-	Adipositas
30	R.H.	55	107/63	FB-	Hypercholesterinämie
31	H.G.	58	120/68	FB-	-
32	W.A.	60	127/87	FB-	-

Tabelle 2b: Kontrollgruppe (Frauen)

Nr.	NAME	ALTER [Jahre]	BLUTDRUCK [mmHg]	FAMILIÄRE HYPER- TONIEBELASTUNG	VORERKRANKUNGEN UND ALLGEMEINE BEFUNDE
1	R.P.	23	110/67	FB-	-
2	K.H.	25	110/70	FB+	-
3	S.E.	30	117/77	FB-	Hypercholesterinämie
4	B.B.	31	103/67	FB-	-
5	Z.B.	31	103/72	FB-	-
6	S.A.	35	105/72	FB-	-
7	F.S.	35	112/72	FB-	Hypercholesterinämie
8	Z.I.	41	115/72	FB+	-
9	C.E.	50	105/63	FB-	Hypercholesterinämie
10	K.J.	53	110/70	FB-	-

Vorliegen einer renalen, endokrinologischen oder kardiovaskulären Erkrankung. Abgesehen von zwei Frauen, die zum Zeitpunkt der Untersuchung orale Kontrazeptiva einnahmen, standen die Kontrollpersonen unter keiner medikamentösen Therapie.

Anhand einer ausführlichen Familienanamnese wurde geklärt, ob bei den Probanden eine familiäre Bluthochdruckbelastung besteht. Als Kriterium für eine solche Belastung wurde gewertet, wenn angegeben wurde, daß bei mindestens einem Elternteil eine Hypertonie ohne organisches Grundleiden bekannt ist (= FB+). Dieses Kriterium erfüllten acht der insgesamt 32 Männer und zwei der zehn untersuchten Frauen (vgl. Tabelle 2a und 2b).

In Tabelle 2a und 2b sind Alter, Geschlecht, Blutdruck (Mittelwerte aus drei Messungen) und Vorerkrankungen der insgesamt 42 Kontrollpersonen mit aufgeführt. Bei fünf der 32 Männer bestand eine Adipositas ($\text{Körpergewicht} > [(\text{Körpergröße in [cm]} - 100) + 10\%]$) und bei zehn der männlichen bzw. drei der weiblichen Kontrollpersonen lag eine Hypertriglyceridämie ($\text{Triglycerid-Konzentration im Plasma} > 200 \text{ mg/\%}$) und/oder eine Hypercholesterinämie ($\text{Cholesterin-Konzentration im Plasma} > 250 \text{ mg/\%}$) vor.

2.1.2. Essentielle Hypertonie

Die Diagnose einer essentiellen Hypertonie wurde gestellt, wenn der Blutdruck Werte von 160/95 mmHg überschritt (WHO-Richtlinien) und das Vorliegen einer sekundären Hypertonie ausgeschlossen war.

Die Gruppe der Patienten mit essentieller Hypertonie umfaßte 24 Männer im Alter von 23 bis 62 Jahren (vgl. Tabelle 1). Bei 22 dieser Patienten wurden mindestens dreimal an verschiedenen Tagen Blutdruckwerte von 160/95 mmHg und darüber gemessen. Bei zwei Patienten im Alter von 24 bzw. 31 Jahren lag der Blutdruck systolisch bei 153 bzw. 158 mmHg, aber diastolisch bei 105 bzw. 110 mmHg (Patient 2 und 5 in

Tabelle 3). Somit unterschritt der systolische Blutdruck dieser beiden Probanden den von der WHO-Definition der essentiellen Hypertonie geforderten Wert von systolisch 160 mmHg. Unter Berücksichtigung des Alters und des relativ hohen diastolischen Wertes wurden die beiden Patienten dennoch der Gruppe der essentiellen Hypertoniker zugeordnet.

Bei allen Patienten wurde das Vorliegen von sekundären Bluthochdruckformen ausgeschlossen. Hierzu wurden - bei entsprechenden anamnestischen und klinischen Hinweisen - radiologische Untersuchungen (intravenöses Ausscheidungs-Urogramm, digitale Subtraktionsangiographie und Arteriographie der Nierengefäße), Nierenfunktionsanalysen (Kreatinin- und Jod-Hippuran-Clearance) und Hormonbestimmungen (Thyroxin, Trijodthyronin, Renin, Aldosteron und Katecholamine) durchgeführt.

Die Altersverteilung in den Gruppen der essentiellen Hypertoniker und männlichen Kontrollpersonen war ähnlich und das mittlere Lebensalter unterschied sich in beiden Gruppen nicht signifikant (vgl. Tabelle 1). Das Körpergewicht dagegen war bei Patienten mit essentieller Hypertonie signifikant erhöht (siehe Tabelle 1). Im Einklang damit steht, daß bei den Hypertonikern in 13 von 24 Fällen eine Adipositas (Definition siehe 2.1.1.) bestand (siehe Tabelle 3). Außerdem lag bei 12 Patienten eine Hypercholesterin- und/oder Hypertriglyceridämie (Definitionen siehe 2.1.1.) vor (siehe Tabelle 3).

Die mittlere Serum-Creatinin-Konzentration war bei Patienten mit essentieller Hypertonie sowohl gegenüber der Kontrollgruppe als auch im Vergleich zu Patienten mit labiler Hypertonie signifikant erhöht (siehe Tabelle 1). Die Werte der einzelnen Patienten überschritten jedoch nie eine Konzentration von 1,3 mg% und lagen somit noch innerhalb des Normbereichs.

14 der 24 Patienten standen vor der Untersuchung unter einer antihypertensiven Therapie. Folgende Medikamente wurden in

Tabelle 3: Essentielle Hypertonie (Männer)

Nr.	NAME	ALTER [Jahre]	BLUTDRUCK [mmHg]	FAMILIÄRE HYPER- TONIEBELASTUNG	THERAPIE	VORERKRANKUNGEN UND ALLGEMEINE BEFUNDE
1	S.P.	23	167/100	FH-	Th-	Hypercholesterin- und Hypertriglycerid- ämie; Fettleber
2	Z.G.	24	153/105	FH-	Th-	Z.n. Parathyroidektomie bei primärem Hyperparathyreoidismus
3	P.R.	25	215/132	FH-	Th-	Adipositas
4	S.M.	31	165/112	FH+	Th-	Hypercholesterinämie; Adipositas
5	W.J.	31	158/110	FH+	Th+	Hypertriglyceridämie; Adipositas; Hyperurikämie
6	P.N.	34	163/117	FH-	Th+	Hypercholesterin- und Hypertriglycerid- ämie; Hyperurikämie; hypertensive Herzerkrankung
7	W.A.	35	162/100	FH+	Th+	Adipositas
8	S.P.	39	163/105	FH+	Th+	Z.n. Urolithiasis
9	M.H.	40	168/123	FH+	Th+	Hypercholesterin- und Hypertriglycerid- ämie; Adipositas
10	S.B.	41	167/103	FH-	Th-	-
11	M.A.	42	170/110	FH+	Th+	Koronare Herzerkrankung; Z.n. apoplek- tischem Insult
12	G.P.	42	160/105	FH-	Th-	-
13	M.A.	43	173/105	FH+	Th+	Hyperurikämie; Adipositas; koronare Herzerkrankung; Fettleber
14	V.A.	45	167/100	FH+	Th-	Adipositas
15	K.M.	45	178/102	FH-	Th+	Hypercholesterin- und Hypertriglycerid- ämie; Diabetes mellitus; Adipositas; Colitis ulcerosa
16	F.K.	46	182/122	FH+	Th+	Hypercholesterin- und Hypertriglycerid- ämie; Adipositas
17	D.W.	47	170/110	FH+	Th+	Hypercholesterin- und Hypertriglycerid- ämie; Z.n. Urolithiasis
18	R.H.	48	197/120	FH-	Th+	Hypercholesterin- und Hypertriglycerid- ämie; Hyperurikämie; koronare Herz- erkrankung
19	W.H.	49	163/115	FH+	Th+	Hypercholesterin- und Hypertriglycerid- ämie; Fettleber
20	F.W.	52	193/117	FH-	Th+	Hypercholesterinämie; Z.n. Lungentuber- kulose; Z.n. Nephrektomie bei tuberkulö- ser Nephritis (Funktion der verbliebenen Niere o.B.)
21	P.V.	53	180/113	FH-	Th-	-
22	M.F.	54	203/123	FH+	Th-	Hypercholesterin- und Hypertriglycerid- ämie; Adipositas; Fettleber
23	B.K.	58	205/113	FH-	Th+	Z.n. Pyelonephritis; Urolithiasis; (Nierenfunktion o.B.)
24	L.K.	62	192/113	FH-	Th-	Absolute Arrhythmie bei Vorhofflimmern mit intermittierender schneller Über- leitung; Adipositas

unterschiedlicher Kombination eingenommen: Beta-Rezeptoren-Blocker (n=8), Thiazid-Diuretika (n=6), Kalium sparende Diuretika (n=4), Clonidin (n=4), Dihydralazin (n=2), Prazosin (n=2), Furosemid (n=1) und Alpha-Rezeptoren-Blocker (n=1). Die Therapie wurde bei allen Patienten frühestens drei Wochen und spätestens einen Tag vor der Untersuchung abgesetzt.

Von den verbleibenden zehn Patienten hatten neun noch nie antihypertensive Medikamente eingenommen. In einem Fall war die Therapie ca. vier Monate vor der Untersuchung abgesetzt worden. Bei diesem Patienten war eine Beeinflussung der Versuchsergebnisse durch die vorherige antihypertensive Therapie nicht mehr zu erwarten, weil innerhalb von vier Monaten alle unter dem Einfluß der Medikamente gebildeten Erythrocyten abgebaut und durch neue ersetzt werden.

Die Gruppe der Patienten mit essentieller Hypertonie umfaßte somit 14 therapierte (= Th+) und zehn nicht therapierte (= Th-) Probanden (vgl. Tabelle 3).

Die essentiell hypertensiven Patienten wurden, wie oben für die Kontrollgruppe beschrieben (siehe 2.1.1.), in solche mit und ohne familiäre Bluthochdruckbelastung (FB+ bzw. FB-) unterteilt. Auf jede der beiden Untergruppen entfielen dabei 12 Patienten (vgl. Tabelle 3).

2.1.3. Labile Hypertonie

Das Blutdruckverhalten dieser Patienten zeichnete sich dadurch aus, daß neben erhöhten Werten von 150/95 mmHg und darüber auch normale Blutdruckwerte gemessen wurden, ohne daß die Meßbedingungen oder die Einnahme antihypertensiver Medikamente dafür verantwortlich gemacht werden konnten. Im Mittel lag der Blutdruck bei 145,9 mmHg systolisch und 91,6 mmHg diastolisch (vgl. Tabelle 1). In allen Fällen wurde die Diagnose labile Hypertonie erst nach Ausschluß aller sekundärer Bluthochdruckformen gestellt.

Die Gruppe der labilen Hypertoniker umfaßte 13 männliche Patienten im Alter von 16 bis 62 Jahren; das mittlere Alter

Tabelle 4: Labile Hypertonie (Männer)

Nr.	NAME	ALTER [Jahre]	BLUTDRUCK [mmHg]	FAMILIÄRE HYPER- TONIEBELASTUNG	THERAPIE	VORERKRANKUNGEN UND ALLGEMEINE BEFUNDE
1	R.M.	16	160/88	FB+	Th-	Euthyreote Struma diffusa I ⁰
2	S.H.	17	150/90	FB-	Th-	-
3	S.T.	24	140/93	FB-	Th-	Hypercholesterinämie
4	H.F.	30	145/95	FB+	Th-	Hypercholesterin- und Hypertriglycerid- ämie; Adipositas; Fettleber; Z.n. Pyelo- nephritis; Glaukom; euthyreote Struma diffusa I ⁰
5	S.W.	33	138/86	FB-	Th-	Hypercholesterinämie; Roemheld Syndrom
6	B.J.	36	154/91	FB+	Th-	Z.n. Pyelonephritis (1958)
7	G.R.	38	136/92	FB-	Th-	Hypercholesterin- und Hypertriglycerid- ämie; Adipositas
8	S.M.	45	147/90	FB-	Th-	Hypercholesterin- und Hypertriglycerid- ämie; Adipositas; Fettleber
9	G.W.	46	137/88	FB-	Th-	Hypercholesterin- und Hypertriglycerid- ämie; Adipositas; Z.n. Urolithiasis
10	K.W.	47	138/96	FB-	Th-	Hyperurikämie; Adipositas
11	S.B.	54	149/94	FB+	Th+	Hypercholesterinämie; Z.n. Urolithiasis
12	S.J.	59	166/95	FB+	Th-	Adipositas; euthyreote Struma diffusa I ⁰
13	P.F.	62	137/93	FB-	Th-	Adipositas

lag bei 39 Jahren und unterschied sich nicht signifikant von dem der Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 1).

Das Körpergewicht der Patienten mit labiler Hypertonie war im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht (siehe Tabelle 1). Bei sieben der 13 labilen Hypertoniker bestand eine Adipositas (Definition siehe 2.1.1.) und bei ebenfalls sieben Patienten fand sich eine Hypercholesterin- und/oder Hypertriglyceridämie (Definition siehe 2.1.1.) (vgl. Tabelle 4).

Zum Zeitpunkt der Untersuchung stand nur ein Patient unter einer antihypertensiven Therapie (Beta-Rezeptoren-Blocker), alle übrigen hatten noch nie blutdrucksenkende Medikamente eingenommen (vgl. Tabelle 4).

Eine familiäre Bluthochdruckbelastung entsprechend dem oben aufgestellten Kriterium (siehe 2.1.1.) wiesen fünf Patienten auf (siehe Tabelle 4).

2.1.4. Renale Hypertonie

Bei sechs der acht männlichen Patienten im Alter von 25 bis 62 Jahren mit der Diagnose renale Hypertonie bestanden Nierenparenchymschäden unterschiedlicher Genese (siehe Tabelle 5), die zur Niereninsuffizienz und zur Entwicklung eines Bluthochdruckes geführt hatten. In einem Fall lag eine hämodynamisch wirksame Stenose der Nierenarterie vor, die durch stark vergrößerte paraaortale Lymphknoten bei Morbus Whipple bedingt war. Bei einem weiteren Patienten hatte ein thrombo-embolischer Verschuß der Nierenarterie zu vermehrter Renin-Sekretion der linken Niere geführt, die zum Teil über ein zusätzliches Gefäß versorgt wurde (angiographischer Befund).

Blutdruckmessungen an verschiedenen Tagen ergaben bei allen Patienten Werte von 160/95 mmHg und darüber.

Das mittlere Körpergewicht der renalen Hypertoniker war im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduziert und die

Tabelle 5: Renale Hypertonie (Männer)

Nr.	NAME	ALTER [Jahre]	BLUTDRUCK [mmHg]	THERAPIE	ART DER NIERENERKRANKUNG	ZUSÄTZLICHE BEFUNDE
1	R.H.	25	160/100	Th+	Glomerulonephritis	-
2	T.G.	27	167/107	Th+	Glomerulonephritis	Hypertriglyceridämie
3	N.E.	33	194/125	Th+	Niereninsuffizienz unklarer Genese	Koronare Herzerkrankung; Pityriasis versicolor
4	O.R.	37	182/102	Th+	Niereninsuffizienz unklarer Genese	Hypercholesterinämie
5	G.D.	41	171/125	Th-	Z.n. Nephrektomie links bei tuberkulöser Nephritis; Nephrokalzinose rechts	-
6	M.H.	47	190/110	Th+	Thrombo-embolischer Verschuß der linken Nierenarterie; Schrumpfnier links mit erhöhter Reninsekretion	Hypercholesterinämie
7	E.E.	53	168/99	Th+	Glomerulonephritis	Hypertriglyceridämie
8	E.O.	62	185/110	Th+	Kompression der rechten Nieren- arterie durch vergrößerte para- aortale Lymphknoten bei M.Whipple	-

Serum-Creatinin-Konzentration war erwartungsgemäß signifikant erhöht (vgl. Tabelle 1). Bei vier Patienten fand sich eine Hypercholesterin- und/oder Hypertriglyceridämie (Definitionen siehe 2.1.1.) (vgl. Tabelle 5).

Zum Zeitpunkt der Untersuchungen standen mit einer Ausnahme alle Patienten unter einer antihypertensiven Therapie; bei keinem bestand jedoch Dialyse-Pflicht.

Das Kriterium für das Vorliegen einer familiären Bluthochdruckbelastung, entsprechend der obigen Definition (siehe 2.1.1.), erfüllte keiner der Patienten.

2.1.5. Primärer Hyperaldosteronismus

Von den 11 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus waren drei weiblichen und acht männlichen Geschlechts. Das mittlere Lebensalter lag mit 50,3 Jahren signifikant über dem der männlichen Kontrollgruppe (vgl. Tabelle 1).

Bei mindestens drei Blutdruckmessungen an verschiedenen Tagen fanden sich immer Werte von 160/95 mmHg und darüber. Der mittlere Blutdruck lag bei 184,6 mmHg systolisch und bei 113,8 mmHg diastolisch (vgl. Tabelle 1).

Die Plasma-Aldosteronkonzentration war bei allen Patienten deutlich höher als der obere Wert des Normbereiches von 15 pg/ml. Die Differentialdiagnose zum sekundären Hyperaldosteronismus wurde gestellt anhand der im Falle des primären Hyperaldosteronismus supprimierten Plasma-Renin-Aktivität, die auch durch intravenöse Applikation von 40 mg Furosemid und 2-stündige Orthostase nicht ausreichend stimulierbar war (vgl. auch 3.2.3.1, Tabelle 21). Der Nachweis des Nebennierenrindenadenoms schließlich erfolgte durch radiologische Untersuchungen (Computertomographie, Angiographie).

Ein Patient war zum Zeitpunkt der Untersuchung an einem akuten, später voll reversiblen, Nierenversagen vermutlich viraler Genese erkrankt. Bei zwei Patienten bestand eine chronische Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten

Tabelle 6: Primärer Hyperaldosteronismus

Nr.	NAME	ALTER [Jahre]	GESCHLECHT	BLUTDRUCK [mmHg]	ZUSÄTZLICHE BEFUNDE UND DIAGNOSEN
1	H.H.	31	weiblich	183/117	-
2	S.R.	33	männlich	165/116	Hyperurikämie; Adipositas; Akutes Nierenversagen bei Infekt
3	S.P.	39	männlich	189/111	-
4	K.F.	49	männlich	157/104	-
5	K.M.	50	männlich	192/106	Hypercholesterinämie; Adipositas
6	S.D.	52	männlich	183/115	-
7	K.K.	55	männlich	179/117	Hypercholesterin- und Hypertriglyceridämie; Adipositas; Diabetes mellitus; koronare Herzerkrankung; Niereninsuffizienz (kompensierte Retention); Aneurysma dissecans
8	B.J.	56	männlich	170/113	Hypercholesterin- und Hypertriglyceridämie; Adipositas; koronare Herzerkrankung; Lungentuberkulose
9	E.A.	57	männlich	200/123	Hypercholesterinämie; Adipositas; Diabetes mellitus
10	M.L.	61	weiblich	250/127	Z.n. apoplektischem Insult; Z.n. Nephrektomie rechts bei Nierencarcinom; Niereninsuffizienz (kompensierte Retention)
11	R.L.	70	weiblich	163/103	Hypertriglyceridämie; Z.n. Herzinfarkt; Doppelnieren beidseits

Retention. Die im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöhte Serum-Creatinin-Konzentration erklärt sich durch die zusätzlichen renalen Erkrankungen dieser drei Patienten (Tabelle 1 und 6).

Das Körpergewicht unterschied sich nicht signifikant von dem der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 1). Bei jeweils fünf Patienten bestand eine Adipositas bzw. eine Hypercholesterin- und/oder Hypertriglyceridämie (Tabelle 6).

Alle Patienten erhielten zum Zeitpunkt der Untersuchung antihypertensive Medikamente in unterschiedlicher Kombination (Beta-Rezeptoren-Blocker (n=6), Dihydralazin (n=3), Clonidin (n=3), Thiazid-Diuretika (n=2), Furosemid (n=1), Spironalacton (n=1); in drei Fällen wurde Kalium per os substituiert, ohne daß dadurch die Hypokaliämie vollständig ausgeglichen wurde.

Bei drei Patienten bestand eine familiäre Bluthochdruckbelastung entsprechend obiger Definition (vgl. 2.1.1.).

2.1.6. Hypokaliämie

Sieben weibliche und zwei männliche Patienten im Alter von 20 bis 53 Jahren mit wiederholt festgestellter Hypokaliämie wurden untersucht. Die Hypokaliämie war mit Plasma-K⁺-Konzentrationen von 2,4 mM bis 3,6 mM unterschiedlich stark ausgeprägt.

Die der Hypokaliämie jeweils zugrundeliegenden Ursachen sind in Tabelle 7 aufgeführt. In vier Fällen hatte ein Diuretika-Abusus zum Abfall der Plasma-K⁺-Konzentration geführt (sogenanntes "Pseudo-Bartter-Syndrom"). Zwei Patientinnen mit Anorexia nervosa bzw. psychogenem Erbrechen hatten eine Hypokaliämie entwickelt. In einem Fall konnte die Ursache des erniedrigten Plasma-Kaliums nicht ermittelt werden.

Bei zwei Patienten (eine Frau und ein Mann) wurde die Diagnose Bartter-Syndrom gestellt. Einer der beiden erfüllte

Tabelle 7: Hypokaliämie

Nr.	NAME	ALTER [Jahre]	GESCHLECHT	BLUTDRUCK [mmHg]	PLASMA K ⁺ [mM]	KALIUM- SUBSTITUTION	DIAGNOSEN UND ZUSÄTZLICHE BEFUNDE
1	S.E.	20	weiblich	95/63	3,4	-	Anorexia nervosa
2	M.M.	30	weiblich	103/63	3,5	-	Pseudobartter-Syndrom; rezidivierende Ödeme
3	S.I.	39	weiblich	110/70	2,4	+	Pseudobartter-Syndrom; Z.n. subtotaler Strumaresektion; Z.n. Parathyreoidektomie bei primärem Hyperparathyreoidismus
4	S.M.	39	männlich	110/78	3,1	-	Pseudobartter-Syndrom; Analgetika- Abusus
5	S.I.	40	weiblich	90/60	2,6	+	psychogenes Erbrechen
6	K.H.	41	weiblich	110/70	3,3	+ (+ Spirolacton)	Bartter-Syndrom
7	M.K.	44	männlich	124/80	2,9	-	Bartter-Syndrom
8	W.M.	53	weiblich	160/90	3,6	-	Pseudobartter-Syndrom; labile Hypertonie
9	W.A.	67	weiblich	115/70	3,6	+	Hypokaliämie unklarer Genese

alle diagnostischen Kriterien des Syndroms, nämlich: hypokaliämische, hypochlorämische metabolische Alkalose, erhöhte Plasma-Renin-Aktivität und sekundärer Hyperaldosteronismus bei normalem Blutdruck und fehlenden Ödemen. Im zweiten Fall dagegen fehlte die Erhöhung der Plasma-Aldosteron-Konzentration trotz gesteigerter Plasma-Renin-Aktivität. Alle anderen diagnostischen Kriterien waren vorhanden. Im Urin dieser Patienten waren bei mehrfachen Untersuchungen keine Diuretika nachweisbar. Während eines stationären Aufenthaltes fanden sich keine Hinweise auf Laxantien-Abusus oder selbstinduziertes Erbrechen.

Die Patienten mit Hypokaliämie unterschieden sich nicht signifikant von der Kontrollgruppe hinsichtlich des Alters, Körpergewichtes und systolischen bzw. diastolischen Blutdruckes (siehe Tabelle 1). Die Serum-Creatinin-Konzentration lag im Normbereich (Tabelle 1).

In drei Fällen wurde die Hypokaliämie durch orale K^+ -Gaben therapiert und bei einem Patienten mit Bartter-Syndrom wurde zusätzlich Spironolacton verabreicht. Die verbleibenden fünf Patienten standen zum Zeitpunkt der Untersuchung unter keiner Therapie.

2.1.7. Untersuchungen zum Einfluß von Hydrochlorothiazid auf die erythrocytären Transportsysteme und Elektrolytgehalte in vivo

Um den Einfluß von Hydrochlorothiazid (Esidrix^R) - einem Diuretikum aus der Gruppe der Benzothiadiazide - auf die Transportraten und Elektrolytgehalte des Menschen-Erythrocyten in vivo zu untersuchen, nahmen vier gesunde Probanden (eine Frau + drei Männer) täglich 25 mg dieser Substanz über einen Zeitraum von vier Monaten ein. Diese Zeitspanne entspricht der Lebensdauer eines Erythrocyten von ca. 120 Tagen. Die erythrocytären Transportraten und Elektrolytgehalte wurden ein, zwei, drei und vier Monate nach Beginn sowie weitere vier, fünf und sechs Monate nach Beendigung der Medikamenteneinnahme gemessen. Auf diese Weise wurden

drei Kontrollwerte für jeden Parameter bestimmt, die für die Auswertung durch Bildung des arithmetischen Mittels zu einem Vergleichswert zusammengefaßt wurden.

2.1.8. Orale K^+ -Belastung

Der Effekt einer oralen K^+ -Belastung auf die Transportraten und Elektrolytgehalte des Menschen-Erythrocyten wurde an 16 gesunden, männlichen Ärzten und Medizinstudenten im Alter von 22 bis 35 Jahren untersucht. Die Probanden nahmen sechs Tage lang zusätzlich zu ihrer normalen Diät 200 mVal K^+ pro die ein. Das Kalium wurde in Form von K^+ -Citrat und K^+ -Bikarbonat-Brausetabletten verabreicht (Kalinor-Brause^R). Während des gesamten Einnahmezeitraumes sowie ein und zwei Tage vor Beginn der K^+ -Belastung wurde durch Messung der Na^+ - und K^+ -Konzentration im 24-Stunden-Sammelurin die Einhaltung der Versuchsbedingungen kontrolliert.

Vor und nach fünf Tagen der K^+ -Belastung wurde neben den erythrocytären Na^+ -Transportraten und Kationen-Gehalten folgende Parameter miterfaßt: Plasma Na^+ -, K^+ - und Bikarbonat-Konzentration (venös), Blut pH-Wert (venös), basale Plasma-Renin-Aktivität, Plasma-Aldosteron-Konzentration und Blutdruck.

2.2. MESSUNG DER ERYTHROCYTÄREN KATIONENGEHALTE UND TRANSPORTATEN

2.2.1. Gewinnung der Erythrocyten und Bestimmung des MCHC

Aus einer leicht gestauten Armvene wurden 10 ml Blut in eine heparinisierte (Heparin-Natrium^R 40 I.E./ml Blut) Einmalspritze aufgezogen. Zum Transport wurde die Spritze in einem Eiswasserbad gelagert. Spätestens 15 Minuten nach der Blutentnahme, die zwischen 9⁰⁰ und 10⁰⁰ Uhr am nüchternen Patienten erfolgte, wurde mit dem Versuch begonnen.

Der Inhalt der Spritze wurde in ein im Eisbad stehendes

Plastikröhrchen überführt. Nach gründlicher Durchmischung der Blutprobe wurde der Hämatokrit (10 Minuten Zentrifugation bei 12 000 x g, Clay-Adams Autocrit) und der Häoglobingehalt (Cyanmethämoglobin-Methode, Merckotest 3317) des Vollblutes jeweils in Duplikaten bestimmt (vgl. Abbildung 2). Zur Verdünnung von 50 µl Vollblut mit 10 ml Merckotest-Reaktionslösung wurde der Pipettor-Dilutor, Modell 1500, Cavo Scientific Instruments, bzw. der Dilutor Dilumatik, Braun Melsungen, verwendet. Die Extinktion wurde mit einem automatischen Eppendorf Photometer Typ PCP 6121 bei einer Wellenlänge von 540 nm und einer Schichtdicke von 1 cm gemessen und unter Berücksichtigung des Verdünnungsfaktors sowie des molaren Extinktionskoeffizienten des Hämoglobin-Tetramers (Hb_4) von 44 in Hämoglobin-Konzentration umgerechnet.

Aus der Hämoglobin-Konzentration und dem Hämatokrit wurde der mittlere zelluläre Hämoglobin-Gehalt (MCHC) entsprechend Gleichung (1) ermittelt:

$$\text{MCHC} = \frac{\mu\text{Mol Hb}_4}{\text{ml Erythrocyten}} = \frac{\mu\text{Mol Hb}_4 \times 100}{\text{ml Blut} \times \% \text{Hämatokrit}} \quad (1)$$

2.2.2. Messung des Na^+ -, K^+ - und Rb^+ -Gehaltes der frischen Erythrocyten

Nach Entnahme der für die MCHC-Bestimmung erforderlichen Proben wurde das verbleibende Blut bei 4 500 x g fünf Minuten lang bei Raumtemperatur zentrifugiert (Labofuge III, Heraeus-Christ) und anschließend Plasma und 'buffy coat' (leukocyten- und thrombocytenhaltige Schicht zwischen Erythrocyten und Blutplasma) vorsichtig mit einem Spatel abgehoben bzw. abgesaugt. Zwei bis vier ml Blutplasma wurden zur Messung der Na^+ - und K^+ -Konzentration aufbewahrt.

Die nun vorliegenden, dicht gepackten Erythrocyten wurden mit einem Spatel vorsichtig gemischt. Zur Bestimmung des

initialen Na^+ -, K^+ - und Rb^+ -Gehaltes (Quadruplikate) wurden Portionen à 100 μl der gepackten Erythrocyten in jeweils 1,8 ml 4°C kalter Cholinchloridlösung (Waschmedium A, Tabelle 8) suspendiert und sofort wieder bei 4°C und $12\,000 \times g$ eine Minute lang abzentrifugiert (Eppendorf Zentrifuge 3200). Nach Absaugen des Überstandes mittels Wasserstrahlpumpe wurde dieser Waschvorgang noch zweimal mit jeweils 1,8 ml frischer Cholinchloridlösung wiederholt, um extrazelluläre Na^+ - und K^+ -Ionen möglichst vollständig zu entfernen. Anschließend erfolgte die Hämolyse der gewaschen Erythrocyten mit 1,6 ml einer 6%igen (Vol/Vol) 1-n-Butanollösung (vgl. Abbildung 2).

Die Hämoglobin-Konzentration in den Hämolysaten (01 bis 04 in Abbildung 2) wurde nach Verdünnung von jeweils 40 μl Hämolysat mit 1 ml Merckotest-Reaktionslösung (Nr. 3317) - wie unter 2.2.1. ausgeführt - in Duplikaten gemessen. Die Bestimmung der Na^+ -, K^+ - und Rb^+ -Konzentration erfolgte mittels Flammen-Atom-Absorptions-Spektrophotometrie (Perkin-Elmer 420). Der Meßvorgang ist in Abschnitt 2.2.4. beschrieben.

Nach der Messung der Hämoglobinkonzentration sowie der Na^+ -, K^+ - und Rb^+ -Konzentrationen im Hämolysat wurde der erythrocytäre Na^+ -, K^+ - und Rb^+ -Gehalt gemäß Gleichung (2) berechnet:

$$\text{Kationen-Gehalt} \left[\frac{\mu\text{Mol}}{\text{ml Erythrocyten}} \right] = \frac{5,2 \times \text{Kationen-Konz. im Hämolysat}}{\text{Hb-Konz. im Hämolysat}} \quad (2)$$

Der Faktor 5,2 entspricht dem MCHC von 5,2 μMol Hämoglobin-Tetramer pro ml Erythrocyten einer Normzelle, auf den alle Kationenmessungen bezogen wurden. Die tatsächlich gemessenen MCHC-Werte (vgl. 2.2.1.) wichen nie mehr als 10% von diesem Normwert ab.

Die in Abschnitt 2.2.1. und 2.2.2. beschriebenen Arbeitsschritte sind in Abbildung 2 schematisch dargestellt.

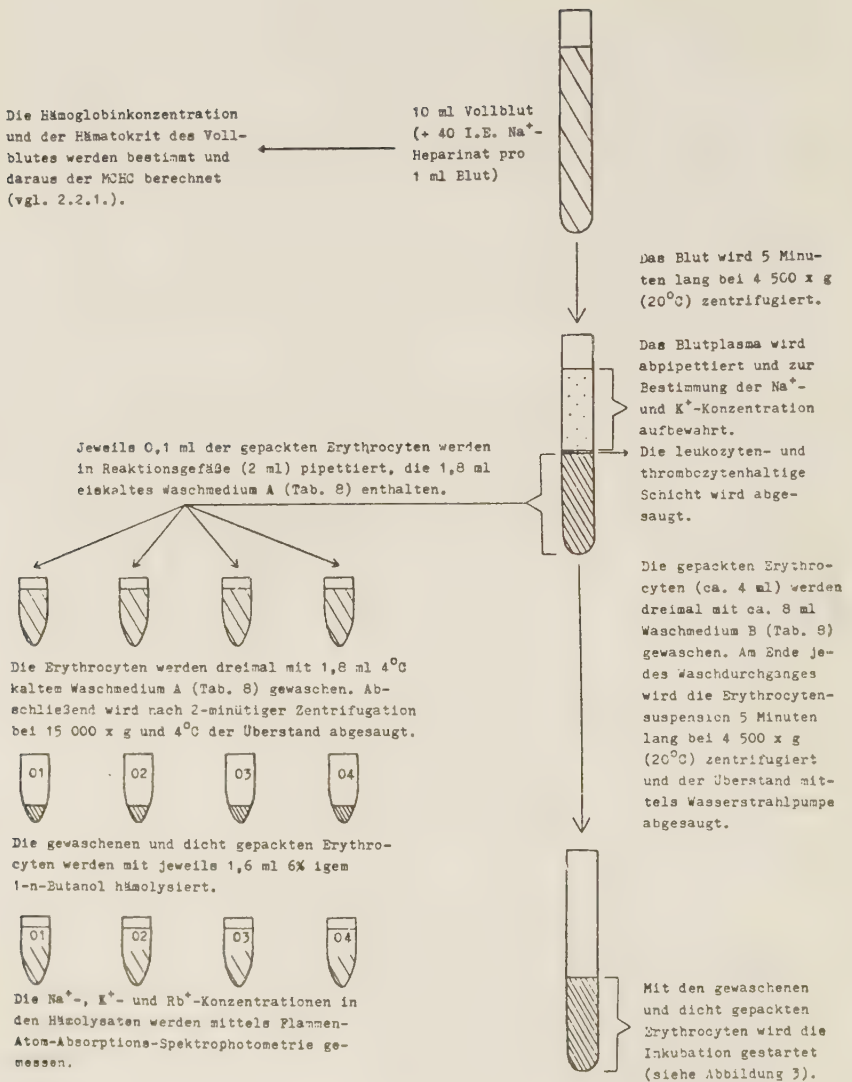
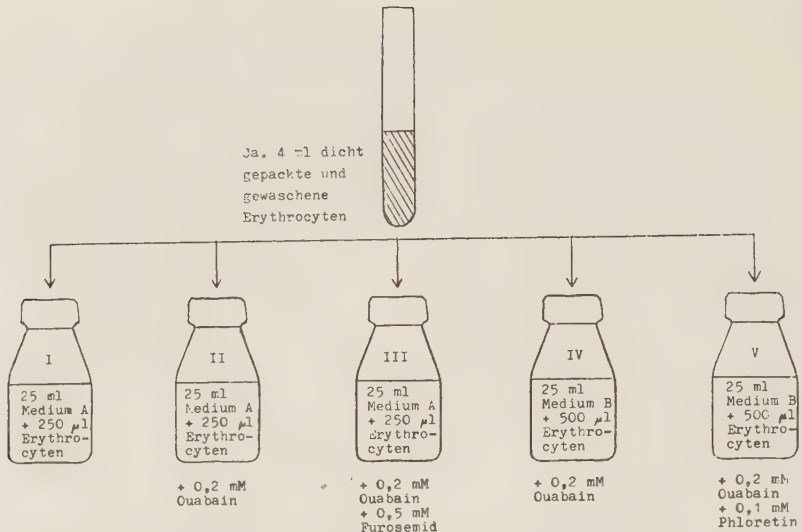


Abbildung 2: Versuchsablauf

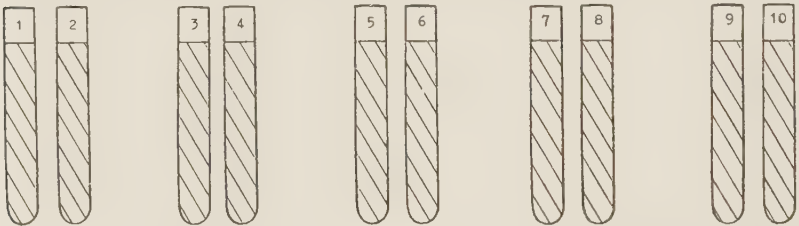
2.2.3. Vorbereitung und Durchführung der Inkubation

Eine Stunde vor der Blutentnahme wurden die Inkubationsgefäße I, II und III (vgl. Abbildung 3) mit jeweils 25 ml einer Lösung bestehend aus 145 mM NaCl, 5 mM RbCl, 5 mM Glucose und Puffer (Tabelle 8, Inkubationsmedium A) gefüllt. In die Inkubationsgefäße IV und V wurden jeweils 25 ml eines Na^+ -freien Mediums pipettiert, das 72,5 mM MgCl_2 , 81,8 mM Saccharose, 5 mM RbCl, 2 mM LiCl, 5 mM Glucose und Puffer enthielt (Tabelle 8, Inkubationsmedium B). Zur Differenzierung der verschiedenen Transportsysteme wurden folgende Inhibitoren zugesetzt: Den Lösungen in Gefäß II bis V wurden jeweils 200 μl einer 25 mM Ouabain-Lösung zugegeben. In das Inkubationsgefäß III bzw. V wurden jeweils 50 μl einer 250 mM, mit Tris neutralisierten Furosemid- bzw. einer 50 mM Phloretin-Lösung pipettiert. Die Endkonzentration von Ouabain lag somit bei jeweils 0,2 mM, die von Furosemid und Phloretin bei 0,5 mM bzw. 0,1 mM (Abbildung 3). Da Furosemid in einem Gemisch aus H_2O und Dimethylsulfoxid (DMSO) im Verhältnis 1 zu 1 und Phloretin in Äthanol gelöst waren, wurden den Gefäßen I, II, IV und V jeweils 25 μl DMSO und den Gefäßen I-IV jeweils 50 μl Äthanol zugegeben, um in allen Inkubationslösungen gleiche Bedingungen herzustellen. Vorversuche hatten gezeigt, daß die Lösungsvermittler in den vorliegenden Konzentrationen die Aktivitäten der Transportsysteme nicht beeinflussen. Nachdem alle Inkubationsgefäße mit den vorgesehenen Lösungen gefüllt worden waren, wurden sie im Wasserbad (37°C) für mindestens 15 Minuten vorgewärmt.

Die nach den bisherigen Arbeitsschritten (2.2.1 und 2.2.2.) verbliebenen Erythrocyten (ca. 4 ml) wurden dreimal bei Raumtemperatur mit jeweils 8 ml eines Mediums, bestehend aus 150 mM Cholinchlorid, 5 mM Glucose und Puffer (Tabelle 8, Waschmedium B) gewaschen, um extrazelluläre Na^+ - und K^+ -Ionen zu entfernen. Nach dem letzten Waschdurchgang und 5-minütiger Zentrifugation bei $4\,500 \times g$ (Labofuge III, Heraeus Christ) wurde der Überstand sorgfältig abgesaugt. Die Inkubation wurde gestartet, indem zu den vorgewärmten Inkubationsgefäßen I, II und III jeweils 250 μl und zu den



Inkubation unter leichtem Schütteln, bei 37°C und pH 7,4. Nach 1 Stunde werden die fünf Erythrocytensuspensionen auf jeweils zwei Reagenzröhrchen verteilt und im Eiswasserbad gekühlt.



Nach 1-minütiger Zentrifugation bei 4 500 x g und 0°C wird das Inkubationsmedium abgesaugt und das Sediment mit 1,8 ml Waschmedium A (4°C) in Eppendorf-Röhrchen (2,5 ml) überführt.



Die Erythrocyten werden dreimal mit jeweils 1,8 ml 4°C kaltem Waschmedium A gewaschen. Abschließend wird 2 Minuten lang bei 15 000 x g (4°C) zentrifugiert und der Überstand abgesaugt. Die gewaschenen und dicht gepackten Erythrocyten werden mit jeweils 1,6 ml 64 igem 1-n-Butanol hämolysiert.



In den Hämolysaten 1 bis 10 wird die Hämoglobin-, Na⁺- und Rb⁺-Konzentration gemessen, in den Hämolysaten 7 bis 10 zusätzlich die Li⁺-Konzentration.

Abbildung 3: Versuchsablauf (Fortsetzung)

Tabelle 8: Zusammensetzung der verwendeten Medien

1. <u>Waschmedium A:</u>	Cholin-Chlorid	150 mM
2. <u>Waschmedium B:</u>	Cholin-Chlorid	150 mM
	Glucose	5 mM
	H_3PO_4	1 mM
	3-(N-Morpholino)propansulfonsäure (MOPS)	10 mM
	1-n Tris(hydroxymethyl)-aminomethan ad pH 7,4 bei 37°C	
3. <u>Inkubationsmedium A:</u>	NaCl	145 mM
	RbCl	5 mM
	Glucose	5 mM
	H_3PO_4	1 mM
	3-(N-Morpholino)propansulfonsäure (MOPS)	10 mM
	1-n Tris(hydroxymethyl)-aminomethan ad pH 7,4 bei 37°C	
4. <u>Inkubationsmedium B:</u>	$MgCl_2$	72,5 mM
	Saccharose	81,8 mM
	LiCl	2 mM
	RbCl	5 mM
	Glucose	5 mM
	H_3PO_4	1 mM
	3-(N-Morpholino)propansulfonsäure (MOPS)	10 mM
	1-n Tris(hydroxymethyl)-aminomethan ad pH 7,4 bei 37°C	

Versuchsansätzen IV und V jeweils 500 μ l der dicht gepackten Erythrocyten zugegeben wurden.

Während der gesamten Inkubationsphase in dem auf $37,0 \pm 0,05^{\circ}\text{C}$ thermostatisierten Wasserbad verhinderte kontinuierliches, leichtes Schütteln die Sedimentation der Erythrocyten. Vorversuche hatten gezeigt, daß der pH unter den gewählten Bedingungen bei 7,4 konstant blieb.

Nach genau einer Stunde wurde die Inkubation beendet, indem die Erythrocytensuspensionen in jeweils zwei Plastik-Reagenzröhrchen überführt und im Eiswasserbad abgekühlt wurden. Anschließend erfolgte eine 1-minütige Zentrifugation bei 0°C und $4\,500 \times g$ (Minifuge 2, Heraeus Christ). Nach Absaugen des Überstandes wurden die Erythrocyten mit jeweils 1,8 ml kaltem Waschmedium A (Tabelle 8) in Eppendorfröhrchen überführt, dreimal mit 4°C kaltem Waschmedium A (Tabelle 8), wie unter 2.2.2. für frische Erythrocyten beschrieben, gewaschen und schließlich mit jeweils 1,6 ml 6%iger (Vol/Vol) 1-n-Butanollösung hämolysiert. Wie aus Abbildung 3 zu ersehen ist, wurde jede Erythrocytensuspension auf zwei Reagenzröhrchen verteilt, so daß später Doppelbestimmungen der Hämoglobin- und Kationen-Konzentrationen durchgeführt werden konnten.

Nach Messung der Hämoglobin-, Na^{+} -, Rb^{+} - und Li^{+} -Konzentrationen in den verschiedenen Hämolysaten (vgl. 2.2.1. und 2.2.4.) wurde gemäß Gleichung (2) (s.o.) der Kationen-Gehalt der Erythrocyten berechnet und das arithmetische Mittel der Doppelbestimmungen gebildet.

Da der Hämoglobingehalt der Hämolysate die quantitative Bezugsgröße für die Berechnung der erythrocytären Kationen-gehalte darstellt, wurde dieser in den Röhrchen 01 bis 04 (Abbildung 2) bzw. 1 bis 10 (Abbildung 3) jeweils in Duplikaten bestimmt. Bei Mehrfachbestimmungen betrug die Standardabweichung für Hämoglobinmessungen $0,5 \pm 0,4\%$.

2.2.4. Kationen-Messungen mittels Flammen-Atom-Absorptions-Spektrophotometrie

Die Na^+ -, K^+ -, Li^+ - und Rb^+ -Konzentrationen in den Hämolysaten wurden mit einem Flammen-Atom-Absorptions-Spektrophotometer (Perkin-Elmer 420) bestimmt. Als Brenngas diente Acetylen, als Trägergas wurde Preßluft verwendet.

Die Eichlösung für Na^+ -, K^+ - und Li^+ -Messungen enthielt 20,7 $\mu\text{Mol Na}^+$, 12,1 $\mu\text{Mol K}^+$ und 68,6 $\mu\text{Mol Li}^+$ in einem Liter 6%iger (Vol/Vol) 1-n-Butanollösung und wurde aus einer Titrisol-Merck (Nr. 9985) Standardlösung durch entsprechende Verdünnung hergestellt. Die Rb^+ -Konzentration von 50 μM in der Rb^+ -Eichlösung wurde durch Verdünnung einer 10 mM RbCl Stammlösung mit 6%igem (Vol/Vol) 1-n-Butanol im Verhältnis 1:200 erreicht. Für die Messung der verschiedenen Kationen wurden folgende Wellenlängen eingestellt: Na^+ 589,1 nm, K^+ 766,4 nm, Rb^+ 780 nm und Li^+ 670,7 nm. Die absolute Extinktion der Eichlösungen lagen bei 0,290 für Na^+ , 0,186 für K^+ , 0,490 für Rb^+ und 0,103 für Li^+ . Als Null-Lösung wurde 6%iges (Vol/Vol) 1-n-Butanol verwendet.

Die Eichkurven für alle vier Kationen verliefen bis zu den oben angegebenen Konzentrationen der Eichlösungen linear. Von den Hämolysaten wurden mit 6%iger 1-n-Butanollösung Verdünnungen hergestellt (Pipettor Dilutor, Modell 1500, Cavigio Scientific Instruments bzw. Vario-Dilutor DSD 108, Saarstedt), deren Konzentrationen an Na^+ , K^+ , Rb^+ und Li^+ etwas geringer waren als die der entsprechenden Eichlösungen (s.o.), wodurch die gemessenen Extinktionen immer im linearen Bereich der zugehörigen Eichkurven lagen.

Der Meßvorgang lief wie folgt ab: Nach einer Aufwärmphase des Atom-Absorptions-Spektrophotometers von 30 Minuten wurde zunächst der Nullpunkt eingestellt und die absolute Extinktion für das zu messende Kation überprüft. Der Verdünnungsfaktor und ein aus der Eichkurve abgeleiteter Umrechnungsfaktor wurde in den im Gerät integrierten Rechner eingegeben, so daß aus der gemessenen Extinktion sofort die Kationen-Konzentration im Hämolysat berechnet und ausgedruckt wurde. Die Integrationsdauer betrug 0,5 Sekunden. Es folgte die Messung

der Null- und Eichlösung, für die jeweils mindestens sechs Werte ausgedruckt wurden. Anschließend wurde die Kationen-Konzentration der Hämolysate bestimmt, wobei für jede Probe nach einer Ansaugphase von fünf Sekunden mindestens vier Meßwerte ausgedruckt wurden. Nach jeweils sechs bis acht Messungen wurde der Null- und Standard-Wert überprüft und gegebenenfalls nachjustiert. Bei der Auswertung der Meßstreifen wurde aus den Einzelmeßwerten der Proben, Null- und Standardlösungen Mittelwerte berechnet und eventuelle Schwankungen der Eichpunkte rechnerisch eliminiert. Bei Mehrfachbestimmungen betrug die Standardabweichung für Li^+ -Messungen $\pm 1,9\%$, für Na^+ -Messungen $\pm 2,2\%$, für K^+ -Messungen $\pm 2,3\%$ und für Rb^+ -Messungen $\pm 2,9\%$.

2.2.5. Bestimmung der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumprate

Die Differenz der Na^+ - bzw. Rb^+ -Gehalte in den Erythrocyten nach einstündiger Inkubation der Ansätze I und II in Abbildung 3 ist der Ouabain-sensitive Na^+ -Auswärts- bzw. Rb^+ -Einwärts-transport in einem Medium bestehend aus 145 mM NaCl und 5 mM RbCl (Tabelle 8, Inkubationsmedium A). Diese Ouabain-sensitiven Transportraten dienten als Maß für die Aktivität der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe.

Diesem einfachen methodischen Ansatz liegt die Tatsache zugrunde, daß die $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe des Menschen-Erythrocyten bei der in Ansatz II (Abbildung 3) eingesetzten Ouabain-Konzentration von 0,2 mM zu 99,9% gehemmt ist und daß extrazelluläres Rb^+ von der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe ebenso wie extrazelluläres K^+ behandelt wird (14,16,154,183,186,188).

Das Verhältnis von Na^+ -Auswärts- zu K^+ - (bzw. Rb^+ -) Einwärts-transport beträgt unter optimalen Bedingungen 3 zu 2 (= 1,5) (67,103,174,192). In der vorliegenden Studie lag das Kopplungsverhältnis im Mittel bei $0,96 \pm 0,10$. Dies dürfte darauf beruhen, daß mit der verwendeten Methodik neben dem Austausch von 3 Na^+ zu 2 Rb^+ ein ebenfalls durch die $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe vermittelter und Ouabain-sensitiver 1 zu 1 $\text{K}^+ - \text{Rb}^+$ -Exchange miterfaßt wird (vgl. auch 1.4.1. und Anhang, 6.1.). Extrazelluläres Rb^+ gelangt somit sowohl im Austausch gegen

intrazelluläres Na^+ mit einer Stöchiometrie von 3 Na^+ zu 2 Rb^+ als auch im Austausch gegen intrazelluläres K^+ mit einer Stöchiometrie von 1 K^+ zu 1 Rb^+ in die Zellen. Der fraktionelle Anteil der beiden Transportmodi am gemessenen Ouabain-sensitiven Gesamt- Rb^+ -Einwärtstransport ($\text{Ouab. Rb}^+_{\text{gem.}}$) läßt sich bei Kenntnis des gleichzeitig ablaufenden Ouabain-sensitiven Na^+ -Auswärtstransportes ($\text{Ouab. Na}^+_{\text{gem.}}$) entsprechend untenstehender Gleichung (3) berechnen:

$$\text{Ouab. Rb}^+_{\text{gem.}} = \frac{\text{Ouab. Na}^+_{\text{gem.}}}{1,5} + \text{Ouab. Rb}^+_{\text{gem.}} - \frac{\text{Ouab. Na}^+_{\text{gem.}}}{1,5} \quad (3)$$

Transportmodus: (3 Na^+ : 2 Rb^+) (1 K^+ : 1 Rb^+)

Bei einer Na^+ zu Rb^+ -Stöchiometrie von 0,96 zu 1 erhält man:

$$1 = \frac{0,96}{1,5} + 1 - \frac{0,96}{1,5}$$

$$1 = 0,64 + 0,36$$

d.h. 64% der gesamten Ouabain-sensitiven Rb^+ -Aufnahme erfolgen in der 3 Na^+ :2 Rb^+ Stöchiometrie und 36% im 1:1 K^+ - Rb^+ -Exchange-modus. Für den relativ hohen Anteil von 36% des Gesamt- Rb^+ -Einwärtstransportes durch die Na^+ - K^+ -Pumpe auf dem Weg des 1 zu 1 K^+ - Rb^+ -Austausches ist wahrscheinlich der niedrige Na^+ -Gehalt des Menschen-Erythrocyten verantwortlich; denn es ist bekannt, daß intrazelluläres Na^+ und K^+ um den inneren Bindungsplatz der Na^+ - K^+ -Pumpe konkurrieren und der Anteil des 1 zu 1 K^+ - K^+ (bzw. Rb^+) -Exchange mit sinkender zellulärer Na^+ -Konzentration zunimmt, auf Kosten des 3:2 Na^+ - K^+ -Austausches (67,104,194). In Übereinstimmung damit zeigte sich bei den untersuchten Probanden, daß das Na^+ : Rb^+ -Koppelungsverhältnis mit von 5 auf 9,5 $\mu\text{Mol/ml}$ Erythrocyten zunehmendem Na^+ -Gehalt von 0,81 auf 1,1 anstieg (vgl. Abbildung 4). Der Anteil des 3 Na^+ zu 2 Rb^+ Austausches an der Ouabain-sensitiven Rb^+ -Gesamtaufnahme erhöhte sich also entsprechend obiger Gleichung (3) mit steigendem Na^+ -Gehalt von 54% auf 73%.

Insgesamt fand sich zwischen der Ouabain-sensitiven Rb^+ -Aufnahme und dem Ouabain-sensitiven Na^+ -Auswärtstransport

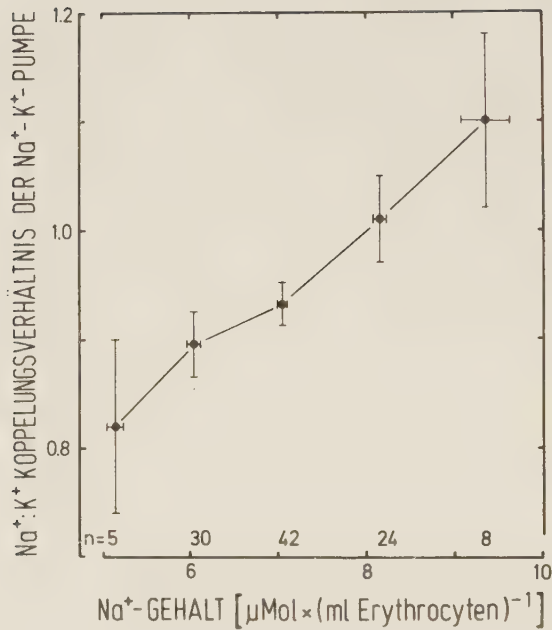


Abbildung 4:

Beziehung zwischen dem $\text{Na}^+:\text{K}^+$ -Koppelungsverhältnis der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe und dem Na^+ -Gehalt der Erythrocyten. Nach der Berechnung von Mittelwert und Standardabweichung (σ) des erythrocytären Na^+ -Gehaltes der insgesamt 109 Probanden ($\bar{x} = 7,09$; $\sigma = 1,11$) wurden fünf Gruppen mit steigendem Zell-Natrium gebildet:

1. $x < (\bar{x} - 1,5\sigma)$
2. $(\bar{x} - 1,5\sigma) < x < (\bar{x} - 0,5\sigma)$
3. $(\bar{x} - 0,5\sigma) < x < (\bar{x} + 0,5\sigma)$
4. $(\bar{x} + 0,5\sigma) < x < (\bar{x} + 1,5\sigma)$
5. $x > (\bar{x} + 1,5\sigma)$. Für jede dieser fünf Gruppen wurden Mittelwerte ± 1 S.E.M. (vgl. 2.2.13.) für das $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Koppelungsverhältnis und den erythrocytären Na^+ -Gehalt berechnet und in das Koordinatensystem eingezeichnet. Die Bestimmung des Koppelungsverhältnisses erfolgte unter Verwendung des aktuell gemessenen Na^+ - und Rb^+ -Transportes an der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe. Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten anhand der 109 Wertepaare ergab eine signifikant positive Beziehung ($p < 0,01$).

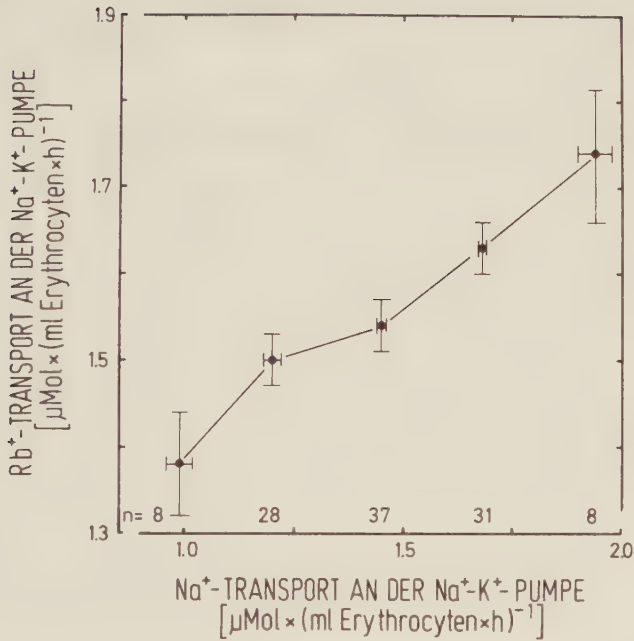


Abbildung 5:

Beziehungen zwischen Na^+ - und Rb^+ -Transport an der Na^+-K^+ -Pumpe. Verwendet wurden ausschließlich die aktuell gemessenen Transportraten. Die Probanden wurden analog dem in Abbildung 4 beschriebenen Prinzip in fünf Gruppen mit steigendem Na^+ -Transport unterteilt. Eingezeichnet sind Mittelwerte ± 1 S.E.M.. Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten anhand der einzelnen Wertepaare ergab eine signifikant positive Beziehung ($p < 0,001$).

erwartungsgemäß eine signifikant positive Korrelation ($p < 0,001$; vgl. Abbildung 5). Folglich können prinzipiell beide Parameter als Maß für die $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumprate dienen. Wegen der besseren Reproduzierbarkeit der Ouabain-sensitiven Rb^+ -Transportraten*) wurde bei der Auswertung ausschließlich die Ouabain-sensitive Rb^+ -Aufnahme als Maß für die Aktivität der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe verwendet.

2.2.6. Bestimmung der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransportrate

Die Aktivität des $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransportsystems wurde entsprechend der von Duhm et al. beschriebenen Methode (60) bestimmt, mit welcher der in physiologischem Ionenmilieu stattfindende Einwärtstransport von K^+ (bzw. Rb^+) durch dieses System ermittelt wird. Dabei werden drei Eigenschaften dieses Transportsystems ausgenutzt, nämlich seine Hemmbarkeit durch Furosemid, seine Indifferenz gegenüber Ouabain und seine Affinität für Rubidium, das wie Kalium behandelt wird (60,61,224,225). Die Differenz des Rb^+ -Gehaltes der Erythrocyten nach einstündiger Inkubation in Gegenwart von Ouabain, ohne und mit Furosemid (Ansatz II und III in Abbildung 3) gibt somit die spezifisch durch das $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransportsystem in die Zelle transportierte Rb^+ -Menge an und ist ein Maß für die Kotransportaktivität.

Die hier verwendete extrazelluläre Rb^+ -Konzentration von 5 mM in Inkubationsmedium A (vgl. Tabelle 8) entspricht annähernd der Halbsättigungskonzentration ($K_{1/2}$) des Kotransportsystems (60,61). Die Na^+ - und Cl^- -Konzentrationen in Inkubationsmedium A von 145 mM bzw. 150 mM dagegen entsprechen den Sättigungskonzentrationen des Kotransportsystems für diese Ionen (60,68). Unter den gewählten Versuchsbedingungen läuft also der Rb^+ -Einwärtstransport am $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransportsystem mit halbmaximaler Geschwindigkeit ab (vgl. auch Anhang, 6.2.).

*) Die Reproduzierbarkeit der Na^+ - und Rb^+ -Messungen war nahezu identisch. Da der initiale Rb^+ -Gehalt mit 0,03 bis 0,12 $\mu\text{Mol/ml}$ des Menschen-Erythrocyten jedoch deutlich kleiner ist als der Na^+ -Gehalt (4 bis 11 $\mu\text{Mol/ml}$), war die Messung der durch Ouabain induzierten Differenz für Rb^+ deutlich genauer als die der entsprechenden Differenz für Na^+ .

2.2.7. Bestimmung der Na^+ - Li^+ -Gegentransportrate

Neben dem Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystem gibt es vier weitere Transportwege für Li^+ an der Erythrocytenmembran:

1. Die Na^+ - K^+ -Pumpe transportiert Li^+ anstelle von K^+ in die Zellen (54).
2. Das Na^+ - K^+ -Kotransportsystem akzeptiert Li^+ anstelle von Na^+ , wobei die Affinität für Li^+ aber deutlich geringer ist als für Na^+ (Halbsättigung bei ca. 20 mM Na^+ gegenüber 50-60 mM Li^+ , Ref. 36 und 87), so daß bei der hier verwendeten extrazellulären Li^+ -Konzentration von 2 mM der Li^+ -Einwärtstransport am Na^+ - K^+ -Kotransportsystem zu vernachlässigen ist. Auch die Möglichkeit eines auswärtsgelichteten Li^+ - K^+ -Kotransportes ist angesichts eines maximalen intrazellulären Li^+ -Gehaltes von 0,2 $\mu\text{Mol/ml}$ Erythrocyten quantitativ unbedeutend.
3. In Anwesenheit von CO_3^{--} -Ionen in der Extrazellulärflüssigkeit bilden sich spontan $(\text{LiCO}_3)^-$ -Ionenpaare, die im Sinne eines anionischen Kationentransportes (vgl. 1.4.5.) im Austausch gegen Cl^- in die Erythrocyten gelangen (17,85). Da alle hier verwendeten Medien keinen Zusatz von Bicarbonat oder Carbonat enthielten, fällt dieser Transportweg unter den gewählten Versuchsbedingungen quantitativ nicht ins Gewicht.
4. Die Erythrocytenmembran weist eine gewisse Leck-Permeabilität für Li^+ auf, so daß Li^+ -Ionen in linearer Abhängigkeit von der Größe ihres elektrochemischen Gradienten in die Zellen diffundieren (55,56).

Zur quantitativen Erfassung des bidirektional arbeitenden Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems wurde hier in Anlehnung an eine früher von Duhm et al. entwickelte Methode (60) der Li^+ -Einwärtstransport bestimmt unter Bedingungen, bei denen die Li^+ -Aufnahme durch die Na^+ - K^+ -Pumpe durch Ouabain gehemmt war, ein Li^+ - K^+ - bzw. Li^+ - Rb^+ -Kotransport kaum stattfinden konnte, ein Transport von $(\text{LiCO}_3)^-$ -Ionenpaaren zu vernachlässigen war und die Größe des Li^+ -Lecks durch die Wahl

einer extrazellulären Li^+ -Konzentration von 2 mM klein gehalten wurde. Die Li^+ -Aufnahme in Testansatz IV wurde also im wesentlichen durch das Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystem vermittelt, das in Testansatz V durch Phloretin vollständig blockiert war (57,60,169,171). Die Differenz der Li^+ -Aufnahme in den Ansätzen IV und V (vgl. Abbildung 3) ergibt somit ein Maß für die Aktivität des Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems.

Die Li^+ -Konzentration in Inkubationsmedium B von 2 mM (vgl. Tabelle 8) lag im Bereich der $K_{1/2}$ des Gegentransportsystems für extrazelluläres Li^+ von ca. 1,5 mM (57,187). Die Na^+ -Konzentration im Erythrocyten-Wasser variierte bei den untersuchten Probanden zwischen 7,0 und 16,5 mM und betrug im Mittel ca. 10 mM (Berechnung vgl. 2.2.9.). Dieser Wert entspricht der Halbsättigungskonzentration des Gegentransportsystems für intrazelluläres Na^+ (57,187). Somit arbeitet das Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystem unter den vorgegebenen experimentellen Bedingungen mit ca. 25% seiner maximalen Geschwindigkeit (vgl. auch Anhang 6.3.).

2.2.8. Bestimmung des Na^+ - und K^+ -Leckflusses

Die Erythrocytenmembran weist eine basale Permeabilität für Na^+ - und K^+ -Ionen auf, die unter physiologischen Bedingungen für den passiven Na^+ -Leckeinstrom in die Zellen und den passiven K^+ -Leckausstrom aus den Zellen verantwortlich ist. Die resultierende intrazelluläre Na^+ -Akkumulation wird durch die Na^+ - K^+ -Pumpe, die Na^+ -Ionen aktiv aus der Zelle eliminiert und durch das Kotransportsystem, das beim normalen Menschen-Erythrocyten in physiologischem Ionenmilieu einen Netto-Auswärtstransport von Na^+ plus K^+ vermittelt (61), kompensiert. Ganz analog wird der K^+ -Verlust durch eine K^+ -Wiederaufnahme mittels der Na^+ - K^+ -Pumpe ausgeglichen.

Nach spezifischer Hemmung der Na^+ - K^+ -Pumpe und des Na^+ - K^+ -Kotransportsystems mittels Ouabain und Furosemid kann die Größe des Na^+ - bzw. K^+ -Lecks am Anstieg bzw. Abfall des erythrocytären Na^+ - bzw. K^+ -Gehaltes abgelesen werden.

Dementsprechend wurde das Na^+ -Leck als Ouabain- und Furosemid-resistente Na^+ -Aufnahme definiert und aus der Differenz des erythrocytären Na^+ -Gehalts nach einstündiger Inkubation in An- bzw. Abwesenheit von Ouabain plus Furosemid (Inkubationsgefäß III und I in Abbildung 3) berechnet. Einen Hinweis auf die Größe der K^+ -Leckpermeabilität ergibt die Differenz aus der in Versuchsansatz III bestimmten Rb^+ -Aufnahme in Gegenwart von Ouabain plus Furosemid und dem Rb^+ -Gehalt der nicht inkubierten Erythrocyten (vgl. 2.2.2. und Anhang 6.4.).

2.2.9. Korrekturrechnungen

2.2.9.1. Berechnung der Na^+ -Konzentration im Zell-Wasser

Zunächst wurde in Anlehnung an McConaghey und Maizels (44) der volumenprozentige Wassergehalt der Erythrocyten nach Gleichung (4) berechnet:

$$\text{H}_2\text{O} \% (\text{Vol/Vol}) = 99 - 6,539 \times \text{MCHC}_{\text{act.}} \quad (4)$$

Das Produkt aus dem aktuell gemessenen MCHC ($\text{MCHC}_{\text{act.}}$) und dem empirisch ermittelten Faktor 6,539 entspricht dabei dem prozentualen Anteil des Hämoglobins am Erythrocytenvolumen. Mit der Zahl 99 ist ein "trapped volume" von 1% nach 10-minütiger Zentrifugation in der Clay-Adams-Autocrit Mikrohämato-krit-Zentrifuge berücksichtigt. Für den normalen MCHC von $5,2 \mu\text{Mol Hb-Tetramer/ml Erythrocyten}$ ergibt sich der normale H_2O -Gehalt der Erythrocyten von 65% (Vol/Vol).

Bei bekanntem Wasser- und Na^+ -Gehalt der Erythrocyten ließ sich die Na^+ -Konzentration im Zellwasser entsprechend Gleichung (5) ermitteln:

$$\text{Na}^+ \text{-Konz.} \left[\frac{\mu\text{Mol Na}^+}{\text{ml Zell-H}_2\text{O}} \right] = \text{Na}^+ \text{-Gehalt} \left[\frac{\mu\text{Mol Na}^+}{\text{ml Zellen}} \right]_{\text{MCHCact.}} \times \frac{100}{\% \text{ H}_2\text{O}} \quad (5)$$

Der hier angegebene Na^+ -Gehalt bezieht sich nicht auf einen normierten MCHC von $5,2 \mu\text{Mol Hb-Tetramer/ml Erythrocyten}$

(vgl. 2.2.2.), sondern auf den tatsächlich gemessenen MCHC_{act} . (siehe Gleichung 2, Abschnitt 2.2.2.). Bei einem aktuellen Zell- Na^+ -Gehalt von $6,5 \mu\text{Mol/ml}$ Erythrocyten und einem Wassergehalt von 65% (vol/Vol) ergibt sich beispielsweise eine Na^+ -Konzentration im Zellwasser von 10 mM.

2.2.9.2. Korrektur der Na^+-K^+ -Pumprate und der Na^+-Li^+ -Gegentransportaktivität auf eine konstante intrazelluläre Na^+ -Konzentration

Untersuchungen zur sigmoiden Konzentrationsabhängigkeit der Transportraten an der Na^+-K^+ -Pumpe zeigten, daß die Halbsättigungskonzentration für extrazelluläres K^+ bzw. Rb^+ in Na^+ -Medien bei 1 bis 2 mM liegt (14,92,97,123,185,186). Die Rb^+ -Konzentration des hier verwendeten Inkubationsmediums B von 5 mM (vgl. Tabelle 8) gewährleistete somit eine nahezu maximale Stimulation der Na^+-K^+ -Pumpe des Menschen-Erythrocyten durch extrazelluläres Rb^+ . Die Na^+ -Konzentration im Zellwasser (vgl. 2.2.9.1.) variierte bei den untersuchten Probanden zwischen 7,0 und 16,5 mM und betrug im Mittel ca. 10 mM. Dieser Wert entspricht annähernd der Halbsättigungskonzentration der Na^+-K^+ -Pumpe für intrazelluläres Na^+ (91,92,96). Somit arbeitet die Na^+-K^+ -Pumpe unter den gewählten Versuchsbedingungen im Mittel mit halbmaximaler Geschwindigkeit. Im Einzelfall jedoch war die gemessene Na^+-K^+ -Pumprate von der jeweiligen aktuellen Zell- Na^+ -Konzentration abhängig.

Bei der Bestimmung der Na^+-Li^+ -Gegentransportaktivität lag die mittlere intrazelluläre Na^+ -Konzentration von ca. 10 mMol/l Zell- H_2O ebenfalls im Bereich der $K_{1/2}$ -Werte dieses Transportsystems für intrazelluläres Na^+ (vgl. 2.2.7.).

Um den Einfluß der interindividuell unterschiedlichen intrazellulären Na^+ -Konzentration auf die gemessenen Transportraten zu eliminieren, wurden die Aktivitäten beider Transportsysteme auf eine konstante intrazelluläre Na^+ -Konzentration von 10 mMol/l Zell- H_2O korrigiert. Zugrundegelegt wurde die Annahme, daß eine einfache Michaelis-Menten-Kinetik vorliegt. Bei bekannter Michaelis-Konstante $K_{1/2}$ läßt sich die

bei einer aktuellen Substrat-Konzentration $[S]_{\text{akt.}}$ gemessene Reaktionsgeschwindigkeit $V_{\text{akt.}}$ auf die bei einer bestimmten Substratkonzentration $[S]_{\text{korr.}}$ vorliegende Reaktionsgeschwindigkeit $V_{\text{korr.}}$ entsprechend Gleichung (6) umrechnen.

$$V_{\text{korr.}} = V_{\text{akt.}} \times \frac{(K_{1/2} + [S]_{\text{akt.}}) \times [S]_{\text{korr.}}}{[S]_{\text{akt.}} \times (K_{1/2} + [S]_{\text{korr.}})} \quad (6)$$

Die $K_{1/2}$ -Werte für intrazelluläres Na^+ betragen sowohl für die Na^+ - K^+ -Pumpe als auch für das Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystem 10 mMol/l Zell- H_2O (s.o.) und die Substratkonzentration $[S]_{\text{korr.}}$ soll in beiden Fällen ebenfalls 10 mM sein. Setzt man diese Werte in Gleichung (6) ein, so vereinfacht sich diese zu Gleichung (7):

$$V_{\text{korr.}} = V_{\text{akt.}} \times \frac{(10 + [S]_{\text{akt.}}) \times 10}{[S]_{\text{akt.}} \times (10 + 10)}$$

$$V_{\text{korr.}} = V_{\text{akt.}} \times \frac{10 + [S]_{\text{akt.}}}{[S]_{\text{akt.}} \times 2} \quad (7)$$

Da sich das Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystem durch eine einfache Michaelis-Menten-Kinetik beschreiben läßt (56), konnte durch die Anwendung von Gleichung (7) der Einfluß der zellulären Na^+ -Konzentration auf die Meßergebnisse eliminiert werden. In den Tabellen und Abbildungen sind daher ausschließlich korrigierte Na^+ - Li^+ -Gegentransportraten angegeben. Die Ergebnisse und signifikanten Unterschiede ändern sich jedoch nicht, wenn die aktuell gemessenen Transportraten zugrunde gelegt wurden.

Für die Na^+ - K^+ -Pumpe stellt die Annahme einer Michaelis-Menten-Kinetik nur ein vereinfachtes, mathematisches Modell dar, das der Wirklichkeit nicht voll gerecht wird (40,91, 92,96). Dennoch wurde Gleichung (7) auch auf die gemessenen Transportraten der Na^+ - K^+ -Pumpe angewandt, um den Einfluß der interindividuell unterschiedlichen intrazellulären Na^+ -Konzentration auf die Meßergebnisse zumindest partiell zu eliminieren. In den Tabellen sind jeweils die aktuellen

und korrigierten $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpraten angegeben. Die Abbildungen sind entsprechend der verwendeten Daten beschriftet. Sofern nicht ausdrücklich vermerkt, hatte die Korrektur der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumprate auf eine konstante Zell- Na^+ -Konzentration keinen Einfluß auf die Ergebnisse.

2.2.10 Darstellung eines Einzelversuches

Die Tabellen 9 und 10 zeigen zusammenfassend die Einzelmeßwerte und die daraus berechneten Elektrolytgehalte der Erythrocyten am Beispiel des Probanden F.W..

Aus den Daten in Tabelle 9 wird deutlich, daß bei den Hämoglobin- und Hämatokrit-Messungen im Vollblut grundsätzlich Doppelbestimmungen durchgeführt wurden. Die Kationen-Gehalte in den frischen Erythrocyten wurden vierfach gemessen. Die Standardabweichungen der Meßwerte vom Mittelwert überschritt dabei niemals $\pm 2\%$.*)

Ein Vergleich des Na^+ -Gehaltes der Zellen nach 1-stündiger Inkubation in Ansatz I (Tabelle 10) mit dem Na^+ -Gehalt der frischen Erythrocyten in Tabelle 9 zeigt, daß sich der Na^+ -Gehalt der Zellen während der Inkubation in Na^+ -Medium mit 5 mM Rb^+ (Tabelle 8, Inkubationsmedium A) ohne Inhibitor-Zusatz nicht änderte. In Gegenwart von Ouabain stieg er dagegen deutlich von 6,7 auf 8,4 $\mu\text{Mol/ml}$ Erythrocyten an.

Die Transportraten errechnen sich aus den Daten der Tabelle 10 wie folgt:

$$\begin{aligned} \text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Pumprate für Na}^+ (\text{Na}^+_{\text{II}} - \text{Na}^+_{\text{I}}) &= 8,38 - 6,37 = \\ &= \underline{1,65 \mu\text{Mol/ml Erythrocyten/h}} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{Pumprate für Rb}^+ (\text{Rb}^+_{\text{I}} - \text{Rb}^+_{\text{II}}) &= 2,144 - 0,606 = \\ &= \underline{1,54 \mu\text{Mol/ml Erythrocyten/h}} \end{aligned}$$

$$\text{Kopplungsrate Na}^+ : \text{Rb}^+ = \underline{1,07}$$

*) Die Na^+ - und Rb^+ -Gehalte der Zellen nach der Inkubation wurden in jedem Duplikat 1x, die Li^+ -Gehalte 2x gemessen. Da die Hämoglobin-Bestimmung aus jedem Einzelansatz doppelt durchgeführt wurde, ergeben sich aus Tabelle 9 und 10 für jeden Versuch an Einzelbestimmungen: 32 für Hämoglobin, 4 für K^+ , je 10 für Na^+ und Rb^+ sowie 8 für Li^+ , d.h. insgesamt 64 Einzelmessungen.

Tabelle 9:

Einzelmeßwerte und Ergebnisse des Probanden F.W.

(Die Kationengehalte sind auf einen mittleren MCHC von 5.2 normiert, vgl. Gleichung 2).

Hämoglobinkonzentration im Vollblut: 2,140
2,146
—
 $\bar{x} = 2,143 \mu\text{Mol Hb-Tetramer/ml Blut}$

Hämatokrit im Vollblut: 43,0 %
42,5 %

x̄ = 42,75 %

$$\text{MCHC}_{\text{act.}} = \frac{2,143 \times 100}{42,75} = 5,01 [\mu\text{Mol Hb-Tetramer/ml Erythrocyten}]$$

FrISChe Erythrocyten:

Proben-Nummer	01	02	03	04
Hämoglobin-Konzentration im Hämolysat [$\mu\text{Mol Hb}_4/\text{ml}$]	0,282 0,280	0,272 0,272	0,281 0,284	0,284 0,282
Mittelwerte	0,281	0,272	0,283	0,283
Na ⁺ -Konzentration im Hämolysat [mM]	0,367	0,358	0,383	0,374
Na ⁺ -Gehalt [$\mu\text{Mol/ml}$ Erythrocyten]	6,79	6,84	7,04	6,87
				$\bar{x} = 6,89$ $\pm 1,6 \%$
K ⁺ -Konzentration im Hämolysat [mM]	5,22	5,13	5,21	5,29
K ⁺ -Gehalt [$\mu\text{Mol/ml}$ Erythrocyten]	96,6	98,1	95,7	97,2
				$\bar{x} = 96,9$ $\pm 1,0 \%$
Rb ⁺ -Konzentration im Hämolysat [μM]	5,01	4,93	4,89	4,91
Rb ⁺ -Gehalt [$\mu\text{Mol/ml}$ Erythrocyten]	0,093	0,094	0,090	0,090
				$\bar{x} = 0,092$ $\pm 2,2 \%$

$$\begin{aligned} \text{Na}^+ \text{-Konzentration im Zellwasser} &= \text{Na}^+ \text{-Gehalt}_{\text{MCHC } 5,2} \times \frac{100}{(99-6,539 \times \text{MCHC}_{\text{act.}})} \times \frac{\text{MCHC}_{\text{act.}}}{5,2} \\ (\text{vgl. 2.2.9.1., Gleichung 4 u. 5}) & \\ &= 6,89 \times \frac{100}{(99-6,539 \times 5,01)} \times \frac{5,01}{5,20} \\ &= 10,02 \frac{\text{mMol}}{1 \text{ Zell-H}_2\text{O}} \end{aligned}$$

Tabelle 10:
Kationengehalte der Erythrocyten nach einstündiger Inkubation,
dargestellt am Beispiel des Probanden F.W..

Testansatz:	I		II		III		IV		V	
Inkubations- medium (Tab. 8):	A		A		A		B		B	
Inhibitor:	-		Ouabain [0,2 mM]		Ouabain [0,2 mM] Furosemid [0,5 mM]		Ouabain [0,2 mM]		Ouabain [0,2 mM] Phloretin [0,1 mM]	
Hb ₄ -Konz. im Hämolysat [mM]	(1) 0,326	(3) 0,329	(5) 0,287	(7) 0,645	(9) 0,642					
	(1) 0,329	(3) 0,331	(5) 0,285	(7) 0,642	(9) 0,640					
	(2) 0,320	(4) 0,320	(6) 0,294	(8) 0,649	(10) 0,620					
	(2) 0,322	(4) 0,319	(6) 0,294	(8) 0,648	(10) 0,620					
Mittelwerte	(1) 0,328	(3) 0,330	(5) 0,286	(7) 0,644	(9) 0,641					
	(2) 0,321	(4) 0,320	(6) 0,294	(8) 0,649	(10) 0,620					
Na ⁺ -Konz. im Hämolysat [mM]	(1) 0,419	(3) 0,533	(5) 0,459	-	-					
	(2) 0,421	(4) 0,514	(6) 0,477	-	-					
Na ⁺ -Gehalt [μMol/ml Zellen]	(1) 6,64	(3) 8,40	(5) 8,35	-	-					
	(1) 6,82	(4) 8,35	(6) 8,44	-	-					
Na ⁺ -Gehalt $\bar{x}$ = [μMol/ml Zellen]	6,73	8,38	8,40	-	-					
Li ⁺ -Konz. im Hämolysat [μM]	-	-	-	(7) 9,50	(9) 3,70					
	-	-	-	(8) 10,0	(10) 3,50					
	-	-	-	(7) 9,50	(9) 3,50					
	-	-	-	(8) 9,70	(10) 3,50					
Li ⁺ -Gehalt [μMol/ml Zellen]	-	-	-	(7) 0,077	(9) 0,030					
	-	-	-	(8) 0,080	(10) 0,029					
	-	-	-	(7) 0,077	(9) 0,028					
	-	-	-	(8) 0,078	(10) 0,029					
Li ⁺ -Gehalt $\bar{x}$ = [μMol/ml Zellen]	-	-	-	0,078	0,029					
Rb ⁺ -Konz. im Hämolysat [μM]	(1) 134,7	(3) 38,4	(5) 11,7	-	-					
	(2) 132,8	(4) 37,3	(6) 21,1	-	-					
Rb ⁺ -Gehalt [μMol/ml Zellen]	(1) 2,136	(3) 0,605	(5) 0,213	-	-					
	(2) 2,151	(4) 0,606	(6) 0,214	-	-					
Rb ⁺ -Gehalt $\bar{x}$ = [μMol/ml Zellen]	2,144	0,606	0,214	-	-					

- Die Zahlen (1) bis (10) geben an, zu welcher Probe der Meßwert gehört
(vgl. Abbildung 3).

- Die Li⁺-Konzentration wurde in jeder Probe (Ansatz IV und V) zweimal bestimmt.

$$\begin{aligned} \text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-Pumprate}_{\text{korrigiert}} \text{ für } \text{Rb}^+ &= 1,54 \times \frac{10 + 10,02}{10,02 \times 2} \\ &= \underline{1,54 \text{ } \mu\text{Mol/ml Erythrocyten/h}} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-Kotransportrate } (\text{Rb}^+_{\text{II}} - \text{Rb}^+_{\text{III}}) &= 0,606 - 0,214 \\ &= \underline{0,39 \text{ } \mu\text{Mol/ml Erythrocyten/h}} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Na}^+ \text{-Li}^+ \text{-Gegentransportrate } (\text{Li}^+_{\text{IV}} - \text{Li}^+_{\text{V}}) &= 0,078 - 0,029 \\ &= \underline{0,049 \text{ } \mu\text{Mol/ml Erythrocyten/h}} \end{aligned}$$

$$\begin{aligned} \text{Na}^+ \text{-Li}^+ \text{-Gegentransportrate}_{\text{korrigiert}} &= 0,049 \times \frac{10 + 10,02}{10,02 \times 2} \\ &= \underline{0,049 \text{ } \mu\text{Mol/ml Erythrocyten/h}} \end{aligned}$$

$$\text{Na}^+ \text{-Leck } (\text{Na}^+_{\text{III}} - \text{Na}^+_{\text{I}}) = 8,40 - 6,73 = \underline{1,67 \text{ } \mu\text{Mol/ml Erythrocyten/h}}$$

$$\begin{aligned} \text{Rb}^+ \text{-Leck } (\text{Rb}^+_{\text{III}} - \text{Rb}^+_{\text{Tab. 9}}) &= 0,214 - 0,092 \\ &= \underline{0,122 \text{ } \mu\text{Mol/ml Erythrocyten/h}} \end{aligned}$$

2.2.11 Chemische Substanzen und Gefäße

Die zur Herstellung der in Tabelle 8 aufgeführten Medien verwendeten Substanzen waren ausnahmslos von analytischer Reinheit und stammten von folgenden Firmen:

Merck, Darmstadt (Deutschland): NaCl (mind. 99,5%); MgCl₂ (mind. 99%); RbCl (mind. 99,5%); LiCl (mind. 99%); Glucose wasserfrei (mind. 99,8%); Saccharose (99,5% + 0,5% H₂O); Tris (Hydroxymethyl)Aminomethan (mind. 99,5%); Phosphorsäure (mind. 85%); Äthanol (mind. 99,8%); Dimethylsulfoxid (mind. 99,5%); Strophantin G (= Ouabain) (mind. 99,5%); Cholinchlorid; 1-n-Butanol (mind. 99%).

Sigma, St. Louis (Missouri, USA): 3-N-(Morpholino)propan-sulfonsäure; Phloretin (= 3,4-Hydroxyphenyl-1-2,4,6-Trihydroxyphenyl-1-Propan).

Hoechst AG, Frankfurt (Deutschland): Furosemid (Na⁺-Salz).

Alle Lösungen wurden mit über Quarz bidestilliertem Wasser hergestellt. Die sauberen Meßkolben, Inkubationsgefäße, Plastikpipettenspitzen, Reagenzröhrchen und Reaktionsgefäße (Eppendorf), die bei der Herstellung der Medien und im Versuch selbst zum Einsatz kamen, wurden vor Gebrauch nochmals mehrfach gewaschen, zuerst mit einfach destilliertem und anschließend mit über Quarz bidestilliertem Wasser, um Kontaminationen, insbesondere mit NaCl, zu vermeiden.

2.2.12. Weitere Analysen

Serum-Creatinin- und Plasma-Lipid-Konzentrationen:

Die Bestimmung der Serum-Creatinin-Konzentration, der Plasma-Cholesterin- und Plasma-HDL-Cholesterin- sowie der Plasma-Triglycerid-Konzentrationen wurden vom Zentrallabor der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München durchgeführt. Dabei kamen ausschließlich handelsübliche Testansätze (Merck) zur Anwendung.

Bestimmung der Plasma-Renin-Aktivität^{*)}:

Die Plasma-Renin-Aktivität wurde mittels Radio-Immuno-Assay, modifiziert nach Haber et al. (117), ermittelt (Gamma Coat, (¹²⁵J) Plasma Renin Activity, Radioimmunoassay Kit, Travenol Laboratories, INC. Cambridge, Massachusetts). Die Methode beruht auf der Messung des durch Renin aus Angiotensinogen gebildeten Angiotensin I nach einer Vorinkubationsperiode von 90 Minuten. Als Benennung des erhaltenen Meßwertes ergibt sich:

$$\text{ng (gebildetes Angiotensin I) x (ml Plasma x h)}^{-1}.$$

Die Plasma-Renin-Aktivität wurde jeweils unter drei verschiedenen Bedingungen bestimmt:

1. In Orthostase, d.h. direkt nach Ankunft des Patienten im Untersuchungsraum.
2. Nach zwei Stunden Ruhe in liegender Position wurde die basale Plasma-Renin-Aktivität gemessen.
3. Die stimulierte Plasma-Renin-Aktivität wurde nach intravenöser Injektion von 40 mg Furosemid (Lasix^R) und anschließender, 2-stündiger Orthostase bestimmt.

Die Blutproben zur Bestimmung der Plasma-Renin-Aktivität wurden in mit Na⁺-EDTA beschichtete und im Eiswasserbad vorgekühlte Kunststoffröhrchen abgenommen.

*) Die Renin-Messungen wurden von Herrn Professor Dr.med. P.C. Weber an der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München durchgeführt.

Plasma-Aldosteron-Konzentration und renale Aldosteron-Exkretion^{*)}:

Die Plasma-Aldosteron-Konzentration (pg/ml) wurde nach papierchromatographischer Auftrennung von 1 ml Plasma und Isolierung der Aldosteron-Bande mittels Radio-Immuno-Assay gemessen (229).

Analog wurde auch die Aldosteron-Konzentration im 24-Stunden-Sammelurin bestimmt. Durch Multiplikation des erhaltenen Wertes mit dem Urin-Volumen wurde die Aldosteron-Exkretion ($\mu\text{g}/\text{die}$) berechnet.

Fettsäure-Muster der Erythrocytenmembran^{**) :}

Die Fettsäurezusammensetzung der Erythrocytenmembran wurde durch gaschromatographische Auftrennung der zuvor methylierten Fettsäuren bestimmt (193). Gemessen wurde der relative Anteil folgender 9 Fettsäuren (in %) am Gesamt-Fettsäuregehalt der Erythrocytenmembran: Palmitinsäure (C 16:0), Stearinsäure (C 18:0), Ölsäure (C 18:0), Linolsäure (C 18:2), Arachidonsäure (C 20:4), Lignocerinsäure (C 24:0), Eicosapentaensäure (C 20:5), Nervonsäure (C 24:1) und Docosahexaensäure (C 22:6).

2.2.13. Statistik

In den Tabellen wurden alle Ergebnisse der verschiedenen Patienten und Kontrollgruppen als Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung (S.D.) angegeben. In den Abbildungen sind ausschließlich Mittelwerte $\pm$ S.E.M. (= standard error of the mean = $\text{S.D.}/\sqrt{n}$) dargestellt.

Sofern nicht ausdrücklich anders beschrieben, wurde als Auswertungsverfahren der Student-t-Test für unabhängige Stichproben verwendet. Dabei werden jeweils zwei Gruppen hinsichtlich ihrer Mittelwerte für einen Parameter miteinander verglichen. Unterschiede wurden als signifikant

*) Die Aldosteron-Bestimmungen wurden von Herrn Priv.-Doz. Dr.med. H. Witzgall an der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München durchgeführt.

**) Die Analysen des Membranfettsäuremusters wurden von Herrn Professor Dr.med. P.C. Weber an der Medizinischen Klinik Innenstadt der Universität München durchgeführt.

bewertet, wenn der Wert für das Signifikanzniveau "p" kleiner als 0,05 war.

Der Zusammenhang zwischen zwei Parametern wurde durch Berechnung der Korrelationskoeffizienten für lineare Beziehungen überprüft. Auch hier wurde eine Korrelation als signifikant bewertet, wenn das Signifikanzniveau "p" unter 0,05 lag.

Die Probit-Transformation ist eine Methode zur Analyse der Verteilungsfunktion einer Variablen innerhalb einer Gruppe bzw. Stichprobe (132a). In der vorliegenden Studie wurde sie zur Untersuchung der Verteilung der Kottransport- und Gegentransport-Daten bei normotensiven und essentiell hypertensiven Probanden eingesetzt. Dabei wurde zunächst die kumulative Häufigkeit der gemessenen Transportraten innerhalb einer Gruppe berechnet und die dazugehörigen Probit-Werte aus einer Tabelle abgelesen. Trägt man die Transportraten (Abszisse) und die Probit-Werte (Ordinate) in einem Koordinatensystem gegeneinander auf, so ergibt sich eine Gerade, wenn den Daten eine einheitliche Gauß'sche Normalverteilung zugrunde liegt. Weichen die Punkte von einer Geraden ab, so ist dies als Hinweis auf das Vorliegen einer komplexeren Verteilungsfunktion bzw. verschiedener sich überlappender Verteilungen zu interpretieren.

3. E R G E B N I S S E

=====

3.1. ESENTIELLE UND LABILE HYPERTONIE

3.1.1. Erythrocytäre Transportraten und Elektrolytgehalte

In Tabelle 11 werden die Aktivitäten der verschiedenen Transportsysteme an Erythrocyten normotensiver Kontrollpersonen mit entsprechenden Daten von Patienten mit labiler und essentieller Hypertonie verglichen. Zusätzlich sind die erythrocytären Kationen- und Hämoglobin-Gehalte aufgeführt.

Die Aktivitäten des $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransportsystems, des $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransportsystems bzw. der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe wurden bestimmt als Furosemid-sensitive Rb^+ -Aufnahme in Na^+ -Medien, die 5 mM Rb^+ enthielten, als Phloretin-sensitive Li^+ -Aufnahme in Gegenwart von 2 mM extrazellulärem Li^+ bzw. als Ouabain-sensitive Rb^+ -Aufnahme in 145 mM Na^+ - 5 mM Rb^+ -Medien. Das Na^+ - bzw. Rb^+ -Leck entspricht der Na^+ - bzw. Rb^+ -Aufnahme in 145 mM Na^+ - 5 mM Rb^+ -Medien nach Hemmung der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe und des $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransportsystems durch Ouabain bzw. Furosemid (weitere Einzelheiten siehe Methodik, 2.2.5. bis 2.2.8., Methodenkritik siehe Anhang).

Die Aktivitäten des $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransport- und $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransport-Systems waren bei den Patienten mit essentieller Hypertonie signifikant um 31% bzw. 41% gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Die aktuelle Transportaktivität der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe war bei den essentiell hypertensiven Patienten geringfügig um 8,8% vergrößert. Die unter den gewählten Versuchsbedingungen jeweils gemessene Aktivität der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe hing von der aktuellen Na^+ -Konzentration in den Erythrocyten ab. Um den eventuellen Einfluß von Unterschieden in der zellulären Na^+ -Konzentration auf die Meßergebnisse zu eliminieren, sind in den Tabellen auch auf eine konstante Na^+ -Konzentration von 10 mMol/l Zell- H_2O korrigierte $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpdaten angegeben (vgl. Methodik 2.2.9.). Nach dieser Korrektur war die Erhöhung der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpaktivität bei den essentiellen Hypertonikern nicht mehr signifikant (vgl. Tabelle 11).

Tabelle 11:

Erythrocytäre Transportraten sowie Elektrolyt- und Hämoglobin-Gehalte bei Kontrollpersonen und Patienten mit labiler und essentieller Hypertonie

	KONTROLLE	HYPERTONIE LABILE	ESSENTIELLE
	(n = 32)	(n = 13)	(n = 24)
<u>Transportraten</u>			
[$\mu\text{Mol} \times (\text{ml Zellen} \times \text{h})^{-1}$]			
$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransport	0,51 $\pm 0,23$	0,55 $\pm 0,33$	0,67 ¹⁾ $\pm 0,25$
$\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransport *	0,064 $\pm 0,020$	0,067 ³⁾ $\pm 0,019$	0,090 ²⁾ $\pm 0,028$
$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe _{aktuell}	1,48 $\pm 0,18$	1,55 $\pm 0,14$	1,61 ¹⁾ $\pm 0,19$
$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe _{korrigiert} *	1,45 $\pm 0,24$	1,52 $\pm 0,22$	1,57 $\pm 0,25$
Na^+ -Leck	1,30 $\pm 0,32$	1,44 $\pm 0,25$	1,38 $\pm 0,26$
Rb^+ -Leck	0,113 $\pm 0,022$	0,115 $\pm 0,022$	0,114 $\pm 0,024$
<u>Kationen-Gehalte</u>			
[$\mu\text{Mol} \times (\text{ml Zellen})^{-1}$]			
Na^+ -Gehalt	7,01 $\pm 0,99$	7,13 $\pm 1,34$	7,01 $\pm 1,20$
K^+ -Gehalt	90,5 $\pm 4,1$	90,8 $\pm 6,2$	88,8 $\pm 6,8$
<u>Hämoglobin-Gehalt (MCHC)</u>	5,18	5,19	5,25
[$\mu\text{Mol Hb}_4 \times (\text{ml Zellen})^{-1}$]	$\pm 0,14$	$\pm 0,19$	$\pm 0,21$

* Diese Werte sind auf eine Konzentration von 10 mM Na^+ im Zellwasser korrigiert (vgl. Methodik, Abschnitt 2.2.9.2.).

1) $p < 0,01$ gegenüber Kontrolle

2) $p < 0,0005$ gegenüber Kontrolle

3) $p < 0,01$ gegenüber essentielle Hypertonie

Mittelwerte ± 1 Standardabweichung

Die Na^+ - K^+ -Kotransport- und Na^+ - Li^+ -Gegentransport-Aktivität sowie die Na^+ - K^+ -Pumprate war in der Gruppe der labilen Hypertoniker höher als in der Kontrollgruppe und niedriger als bei den essentiell hypertensiven Patienten. Diese Unterschiede waren nicht signifikant, mit Ausnahme der geringeren Na^+ - Li^+ -Exchangerate bei labilen im Vergleich zu essentiellen Hypertonikern (Tabelle 11). Somit lagen die labilen Hypertoniker hinsichtlich dieser drei Transportsysteme zwischen Normotonikern und essentiellen Hypertonikern.

Das Na^+ - und Rb^+ -Leck war bei den labilen und den essentiellen Hypertonikern im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht verändert (Tabelle 11). Auch hinsichtlich Na^+ -Gehalt, K^+ -Gehalt und MCHC (= mittlerer zellulärer Hämoglobingehalt) der Erythrocyten bestanden zwischen den drei Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 11).

In Abbildung 6a-c sind die Einzelwerte für die Aktivitäten des Na^+ - K^+ -Kotransportes, des Na^+ - Li^+ -Exchange und der Na^+ - K^+ -Pumpe der Kontrollgruppe und der essentiell hypertensiven Patienten gegenübergestellt. Es wird deutlich, daß das Na^+ - K^+ -Kotransport- und Na^+ - Li^+ -Gegentransport-System eine außerordentlich große interindividuelle Variabilität aufweisen - die Extremwerte unterscheiden sich um einen Faktor von 6,6 bzw. 9,3. Demgegenüber sind die interindividuellen Unterschiede in der Aktivität der Na^+ - K^+ -Pumpe bei den verschiedenen Probanden relativ klein, die Extremwerte unterscheiden sich nur um den Faktor 2,1.

Für alle drei Transportsysteme bestehen zwischen den Kontrollpersonen und den essentiell hypertensiven Patienten breite Überlappungszonen (vgl. Abbildung 6). Die Streubreite der Meßwerte für das Na^+ - K^+ -Kotransportsystem ist bei Normotonikern und essentiellen Hypertonikern nahezu identisch. Die Häufigkeit, mit der hohe Transportraten auftraten, ist jedoch bei den Hypertonikern größer. Dieser Umstand ist für den signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen verantwortlich. Im Falle des Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems

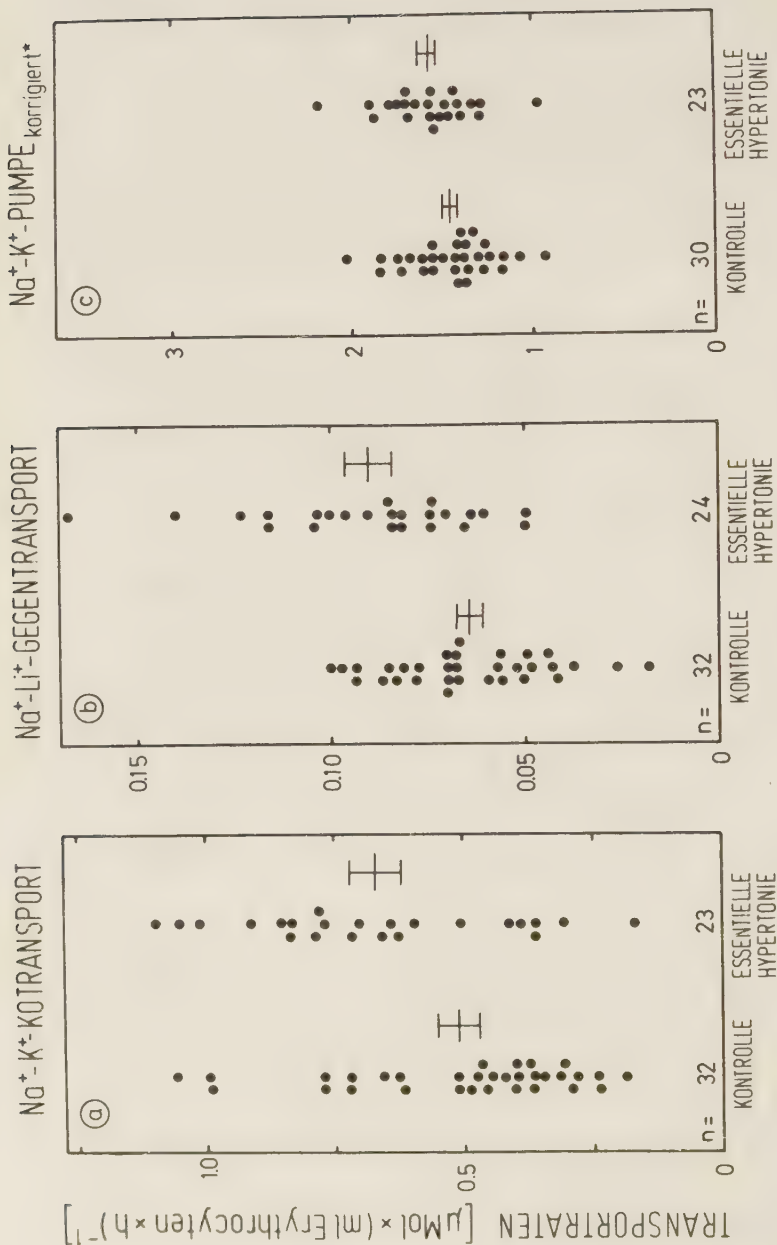


Abbildung 6 a-c:

Transportraten des $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransport- und $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransportsystems sowie der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe bei Kontrollpersonen und Patienten mit essentieller Hypertonie. Die $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransport- und $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransport-Aktivität war bei essentiell hypertensiven Patienten signifikant erhöht (vgl. Tabelle 11). Neben den Einzelmeßwerten sind die Mittelwerte ± 1 S.E.M. eingezeichnet.

* Die $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumprate wurde auf eine konstante intrazelluläre Na^+ -Konzentration von $10 \text{ mMol/l Zell-H}_2\text{O}$ korrigiert (vgl. 2.2.9.2.)

kommt neben dem häufigeren Auftreten hoher Transportraten noch hinzu, daß ca. 30% der essentiellen Hypertoniker (7 von 24) Na^+ - Li^+ -Exchangeraten aufweisen, die höher sind als die schnellste bei Normotonikern gemessene Transportrate; bei ca. 20% der Kontrollpersonen (7 von 32) ist die Na^+ - Li^+ -Exchangerate niedriger als die langsamste bei den essentiellen Hypertonikern beobachtete Transportrate. Hinsichtlich der Aktivität der Na^+ - K^+ -Pumpe bestehen nur geringe Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Zusammenfassung: Die Aktivitäten des Na^+ - K^+ -Kotransport- und Na^+ - Li^+ -Gegentransport-Systems sind bei essentieller Hypertonie signifikant um 31% bzw. 41% erhöht. Bei labiler Hypertonie sind die Transportraten nicht verändert. Hinsichtlich der Na^+ - K^+ -Pumpe (korrigiert auf 10 mMol Na^+ /l Zell- H_2O) sowie des Na^+ - und K^+ (Rb^+)-Leaks finden sich keine signifikanten Unterschiede. Die erythrocytären Na^+ - und K^+ -Gehalte sind bei den essentiell hypertensiven Patienten nicht verändert.

3.1.2.1. Einfluß der familiären Bluthochdruckbelastung auf die erythrocytären Transportraten und Elektrolytgehalte

Um der Frage eines möglichen Zusammenhanges zwischen familiärer Bluthochdruckbelastung und veränderten erythrocytären Transportraten bzw. Elektrolyt-Gehalten nachzugehen, wurde bei allen Probanden eine ausführliche Familienanamnese erhoben. Als Kriterium für eine familiäre Hochdruckbelastung diente, wenn angegeben wurde, daß bei mindestens einem Elternteil ein Bluthochdruck ohne bekannte organische Ursache besteht (= Fb+). Dieses Kriterium erfüllten 8 von 32 Kontrollpersonen (= 25%) und 12 von 24 essentiellen Hypertonikern (= 50%). Die Ergebnisse einer Unterteilung gemäß einer positiven bzw. negativen Familienanamnese zeigt Tabelle 12.

Zunächst sei der Effekt einer familiären Belastung innerhalb der Normotoniker bzw. essentiell hypertensiven Patienten besprochen:

Tabelle 12: Einfluß der familiären Bluthochdruckbelastung (FB -/+).

	KONTROLLE		ESSENTIELLE HYPERTONIE	
	FB- (n = 24)	FB+ (n = 8)	FB- (n = 12)	FB+ (n = 12)
<u>Transportraten</u>				
[$\mu\text{Mol} \times (\text{ml Zellen} \times \text{h})^{-1}$]				
$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransport	0,48 $\pm 0,22$	0,60 $\pm 0,24$	0,59 $\pm 0,28$	0,74 $\pm 0,20$
$\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransport *	0,061 $\pm 0,021$	0,074 $\pm 0,016$	0,080 ¹⁾ $\pm 0,033$	0,099 ^{2) 3)} $\pm 0,019$
$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe _{aktuell}	1,47 $\pm 0,16$	1,52 $\pm 0,22$	1,56 $\pm 0,20$	1,66 $\pm 0,17$
$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe _{korrigiert} *	1,44 $\pm 0,23$	1,49 $\pm 0,29$	1,54 $\pm 0,32$	1,59 $\pm 0,17$
Na^+ -Leck	1,31 $\pm 0,33$	1,26 $\pm 0,29$	1,25 $\pm 0,22$	1,51 ^{4) 5)} $\pm 0,25$
Rb^+ -Leck	0,115 $\pm 0,023$	0,108 $\pm 0,029$	0,107 $\pm 0,025$	0,121 $\pm 0,021$
<u>Kationen-Gehalte</u>				
[$\mu\text{Mol} \times (\text{ml Zellen})^{-1}$]				
Na^+ -Gehalt	7,08 $\pm 1,04$	6,82 $\pm 0,87$	7,18 $\pm 1,59$	6,84 $\pm 0,66$
K^+ -Gehalt	90,6 $\pm 3,8$	89,9 $\pm 5,2$	90,4 $\pm 6,5$	87,2 $\pm 6,6$
<u>Plasma-K^+</u> [mM]	4,19 $\pm 0,19$	4,16 $\pm 0,23$	4,27 $\pm 0,22$	4,26 $\pm 0,26$
<u>Hämoglobin-Gehalt (MCHC)</u>	5,15	5,26	5,15	5,35 ⁵⁾
[$\mu\text{Mol Hb}_4 \times (\text{ml Zellen})^{-1}$]	$\pm 0,13$	$\pm 0,16$	$\pm 0,21$	$\pm 0,26$

* Diese Werte sind auf eine Konzentration von 10 mM Na^+ im Zellwasser korrigiert (vgl. Methodik, Abschnitt 2.2.9.2.).

1) $p < 0,05$ gegenüber Kontrolle FB-

2) $p < 0,005$ gegenüber Kontrolle FB+

3) $p < 0,05$ gegenüber E.H. FB-

4) $p < 0,05$ gegenüber Kontrolle FB+

5) $p < 0,01$ gegenüber E.H. FB-

Mittelwerte ± 1 Standardabweichung

In der Gruppe E.H. FB- bzw. E.H. FB+ standen 5 bzw. 9 Patienten unter einer antihypertensiven Therapie.

Bei den familiär vorbelasteten Normo- und Hypertonikern (= FB+) fanden sich jeweils im Vergleich zu den Probanden ohne familiäre Bluthochdruckbelastung (= Fb-) eine Erhöhung der Na^+ - K^+ -Kotransport- und Na^+ - Li^+ -Gegentransport-Aktivität sowie der Na^+ - K^+ -Pumprate. Nur die Beschleunigung des Na^+ - Li^+ -Exchange bei FB+ Hypertonikern ist signifikant (vgl. Tabelle 12).

Eine familiäre Belastung ging nur bei den essentiellen Hypertonikern mit einer signifikanten Vergrößerung des Na^+ -Lecks einher. Die Unterschiede hinsichtlich des Rb^+ -Lecks waren nicht signifikant. Bei den erythrocytären Na^+ - und K^+ -Gehalten und der Plasma- K^+ -Konzentration fanden sich keine signifikanten Effekte einer familiären Belastung. Der MCHC war bei Hypertonikern mit positiver Familienanamnese signifikant höher als bei Patienten ohne familiäre Belastung. Ein gleichgerichteter Trend fand sich beim Vergleich des MCHC von FB+ und FB- Normotonikern (siehe Tabelle 12).

Betrachtet man nun den Effekt einer bestehenden essentiellen Hypertonie bei Vorliegen bzw. Fehlen einer familiären Bluthochdruckbelastung, so ergibt sich folgendes:

Unter den Probanden ohne familiäre Belastung wiesen die Patienten mit einer essentiellen Hypertonie jeweils höhere Aktivitäten des Na^+ - K^+ -Kotransport- und Na^+ - Li^+ -Gegentransport-Systems sowie der Na^+ - K^+ -Pumpe auf, wobei der Unterschied in der Na^+ - Li^+ -Exchangerate signifikant ist (vgl. Tabelle 12). Hinsichtlich des Na^+ - und Rb^+ -Leckflusses, des Na^+ - und K^+ -Gehaltes der Erythrocyten sowie des MCHC und der Plasma- K^+ -Konzentration bestehen zwischen diesen beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 12).

Ein entsprechender Vergleich der Probanden mit familiärer Prädisposition (= FB+) zeigte ebenfalls erhöhte Na^+ - K^+ -Kotransport- und Na^+ - Li^+ -Gegentransport-Aktivitäten sowie Na^+ - K^+ -Pumpraten bei den essentiellen Hypertonikern, wobei

der Unterschied in der Na^+ -Li-Exchangerate wieder signifikant ist. Zusätzlich ist bei familiär belasteten Hypertonikern das Na^+ -Leck signifikant vergrößert. Der Rb^+ -Leckfluß, der erythrocytäre Na^+ - und K^+ -Gehalt, der MCHC und das Plasma- K^+ waren in beiden Gruppen nicht verschieden (vgl. Tabelle 12).

Zusammenfassung: Eine familiäre Bluthochdruckbelastung geht nur bei essentiell hypertensiven Patienten, nicht aber bei normotensiven Probanden mit einer signifikanten Beschleunigung des Na^+ - Li^+ -Gegentransportes und des Na^+ -Lecks einher. Bei essentiell hypertensiven Patienten ist die Aktivität des Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems sowohl bei fehlender als auch bei vorliegender familiärer Bluthochdruckbelastung gegenüber der entsprechenden Kontrollgruppe signifikant erhöht. Die Beschleunigungen des Na^+ - K^+ -Kotransportsystems und der Na^+ - K^+ -Pumpe bei Bestehen einer familiären Bluthochdruckbelastung sind nicht signifikant.

3.1.2.2. Probit-Transformation der Na^+ - K^+ -Kotransport- und der Na^+ - Li^+ -Gegentransport-Daten

Mit Hilfe der Probit-Transformation (132a) wurden die Na^+ - K^+ -Kotransport- und Na^+ - Li^+ -Gegentransport-Daten hinsichtlich der zugrundeliegenden Verteilungsfunktion untersucht. Dabei wurden aus einer Tabelle Probit-Werte für die kumulative Häufigkeit der gemessenen Transportraten innerhalb einer Gruppe abgelesen. Trägt man die Transportraten (Abszisse) und die Probit-Werte (Ordinate) in einem Koordinatensystem gegeneinander auf, so ergibt sich eine Gerade, wenn den Daten eine einheitliche Gaus'sche Normalverteilung zugrunde liegt (vgl. auch Abschnitt 2.2.13.). Die Steigung dieser Geraden ist um so steiler, je kleiner die Standardabweichung der Verteilungsfunktion ist.

Wie Abb. 7a zeigt, fanden sich für die Kotransportraten der Kontrollpersonen zwei sich schneidende Geraden, deren Steigungen signifikant verschieden sind ($p < 0,0005$). Dies bedeutet, daß zwei sich überlappende Normalverteilungen mit

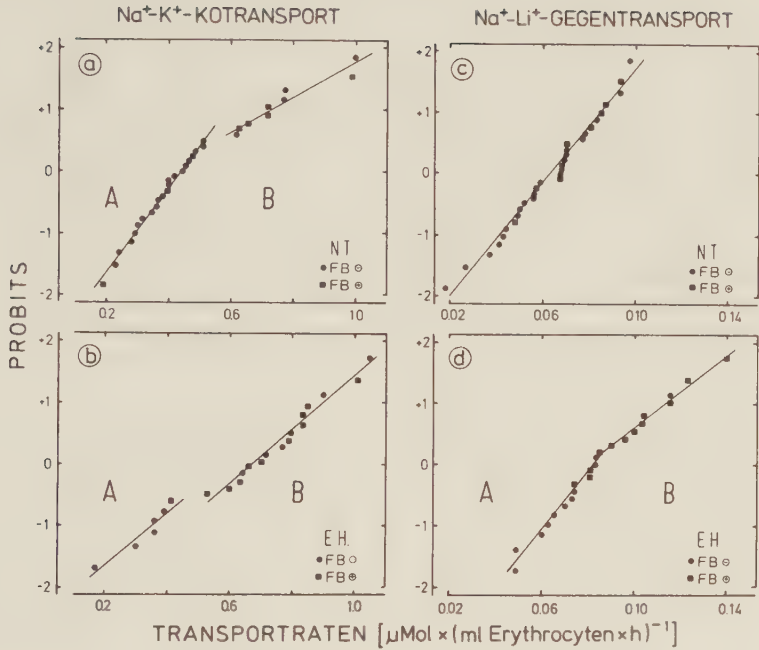


Abbildung 7 a-d:

Probit-Transformation der Na⁺-K⁺-Kotransport- und Na⁺-Li⁺-Gegentransportraten. N.T. = Normotoniker. E.H. = Essentielle Hypertonie. FB -/+ = Probanden ohne bzw. mit familiärer Bluthochdruckbelastung. A bzw. B = Bezeichnung der Untergruppen mit niedrigen bzw. hohen Transportraten. Näheres siehe Text.

unterschiedlichen Mittelwerten und Standardabweichungen vorliegen. Demzufolge lassen sich zwei Untergruppen A und B voneinander abgrenzen, wobei die mittlere Kotransportrate in Untergruppe B etwa doppelt so groß ist wie in Untergruppe A (vgl. Tabelle 13).

Die Probit-Transformation der Kotransportraten der hypertensiven Patienten ergab ebenfalls zwei Geraden, deren Steigungen zwar nicht signifikant verschieden, die jedoch gegeneinander parallel verschoben waren und deren Schnittpunkte mit der y-Achse sich signifikant unterschieden (vgl. Abb. 7b). Somit besteht auch die Gruppe der essentiell hypertensiven Patienten bezüglich der Kotransport-Aktivität aus einer Untergruppe A mit niedrigen und einer Untergruppe B mit hohen Transportraten.

Die Kotransportraten der beiden Untergruppen waren signifikant verschieden. Zwischen den Kotransportraten der Normotoniker und Hypertoniker, die den gleichen Untergruppen A bzw. B angehören, bestehen dagegen keine signifikanten Unterschiede (vgl. Tabelle 13). Die Normotoniker gehören überwiegend (69%) der durch niedrige Transportraten charakterisierten Untergruppe A an, die Mehrzahl der Hypertoniker (74%) dagegen der durch hohe Transportraten gekennzeichneten Gruppe B (vgl. Tabelle 13). Der Anteil der Probanden mit familiärer Bluthochdruckbelastung war sowohl bei den Kontrollpersonen als auch bei den hypertensiven Patienten in Untergruppe B deutlich höher (50 bzw. 65%) als in Gruppe A (14 bzw. 17%) (vgl. Tabelle 13).

Bezüglich der Plasma-Triglycerid-, Cholesterin- und HDL-Cholesterin-Konzentration bestand zwischen den Untergruppen A und B weder bei den Normotonikern noch bei den Hypertonikern ein signifikanter Unterschied (vgl. Tabelle 13). Eine Gegenüberstellung der Normotoniker und Hypertoniker, die jeweils den gleichen Untergruppen A bzw. B angehören, zeigte eine signifikant erhöhte Plasma-Triglycerid-Konzentration bei essentiell hypertensiven Patienten der Untergruppe B und ein signifikant vermindertes Plasma-HDL-Cholesterin in Untergruppe A der Hypertoniker (vgl. Tabelle 13).

Tabelle 13: Probit-Transformation der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransport-Daten.

	KONTROLLE		ESSENTIELLE HYPERTONIE	
	A	B	A	B
$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransport [$\mu\text{Mol} \times (\text{ml Zellen} \times \text{h})^{-1}$]	0,38 $\pm$ 0,09	0,79 $\pm$ 0,16 ¹⁾²⁾	0,33 $\pm$ 0,09	0,79 $\pm$ 0,16 ¹⁾²⁾
n-Zahl der Probanden	22 (69%)	10 (31%)	6 (26%)	17 (74%)
Familiäre Bluthochdruck- belastung	3 (14%)	5 (50%)	1 (17%)	11 (65%)
Plasma-Triglyceride [mg/100 ml]	130,4 $\pm$ 84,0	147,4 $\pm$ 99,8	129,4 $\pm$ 80,0	241,1 $\pm$ 146,2 ³⁾
Plasma-Cholesterin [mg/100 ml]	216,1 $\pm$ 34,9	222,9 $\pm$ 57,3	243,2 $\pm$ 30,2	247,1 $\pm$ 34,7
Plasma-HDL-Cholesterin [mg/100 ml]	49,2 $\pm$ 14,2	42,5 $\pm$ 10,2	32,8 $\pm$ 4,2 ⁴⁾	35,6 $\pm$ 13,8
1) p < 0,0005 gegenüber Kontrolle A				
2) p < 0,0005 gegenüber E.H. A				
3) p < 0,05 gegenüber Kontrolle B				
4) p < 0,05 gegenüber Kontrolle A				
Mittelwerte $\pm$ 1 Standardabweichung				

Eine analog durchgeführte Probit-Transformation der Gegen-transport-Daten bei Kontrollpersonen und essentiellen hypertensiven Patienten ergab eine einheitliche Gerade für die Kontrollgruppe (vgl. Abb. 7c), aber zwei sich schneidende Geraden für die essentiellen Hypertoniker (vgl. Abb. 7d). Dementsprechend scheint den Gegentransportraten der Normotoniker eine einheitliche Normalverteilung zugrunde zu liegen, während sich bei den Hypertonikern zwei sich überlappende Normalverteilungen abtrennen lassen. Innerhalb der hypertensiven Patienten können somit auch für den Na^+ - Li^+ -Gegentransport zwei Untergruppen A und B voneinander abgegrenzt werden.

Dabei gehören 58% der essentiell hypertensiven Patienten der Untergruppe A und 42% der Untergruppe B an (vgl. Tabelle 14). Während die Untergruppe B im Vergleich zur Untergruppe A und zur Kontrolle durch eine signifikant höhere Gegentransport-rate, Plasma-Triglycerid und -Cholesterin-Konzentration sowie durch eine gegenüber der Kontrolle signifikant verminderte Plasma-HDL-Cholesterin-Konzentration charakterisiert war, fand sich für keinen dieser Parameter ein signifikanter Unterschied zwischen der Untergruppe A und den Kontrollwerten (vgl. Tabelle 14). Der prozentuale Anteil der Probanden mit familiärer Bluthochdruckbelastung war in Untergruppe A und bei den Normotonikern nahezu identisch (29 bzw. 25%), in Untergruppe B dagegen deutlich höher (80%) (vgl. Tabelle 14).

Zusammenfassung: Mit Hilfe der Probit-Transformation lassen sich die Kontrollpersonen und essentiell hypertensiven Patienten bezüglich ihrer Kotransportraten in jeweils zwei Untergruppen A bzw. B mit niedrigen bzw. hohen Transportraten unterteilen. Da die Kotransportraten der Normotoniker und Hypertoniker, die der gleichen Untergruppe angehören, keine signifikanten Unterschiede aufweisen, dürften die beiden zugrundeliegenden Normalverteilungen bei Kontrollpersonen und hypertensiven Patienten gleich oder zumindest ähnlich sein. Während Normotoniker überwiegend der Untergruppe A angehören (69%), findet sich die Mehrzahl der

Tabelle 14: Probit-Transformation der Na⁺-Li⁺-Gegentransport-Daten.

	KONTROLLE	ESSENTIELLE HYPERTONIE	
		A	B
Na ⁺ -Li ⁺ -Gegentransport [μMol x (ml Zellen x h) ⁻¹]	0,064 ± 0,020	0,071 ± 0,012	0,116 ± 0,024 ^{1) 2)}
n-Zahl der Probanden	32 (100%)	14 (58%)	10 (42%)
Probanden mit familiärer Bluthochdruckbelastung	8 (25%)	4 (29%)	8 (80%)
Plasma-Triglyceride [mg/100 ml]	136,7 ± 88,7	164,2 ± 104,3	316,6 ± 153,2 ^{2) 3)}
Plasma-Cholesterin [mg/100 ml]	218,6 ± 43,5	235,9 ± 29,5	268,0 ± 29,1 ^{4) 5)}
Plasma-HDL-Cholesterin [mg/100 ml]	46,2 ± 12,5	38,8 ± 13,0	29,5 ± 4,9 ⁴⁾
1) p < 0,0005 gegenüber E.H. A	2) p < 0,0005 gegenüber Kontrolle		
3) p < 0,01 gegenüber E.H. A	4) p < 0,01 gegenüber Kontrolle		
5) p < 0,025 gegenüber E.H. A			
Mittelwerte ± 1 Standardabweichung			

Hypertoniker in Untergruppe B (74%). Sowohl bei Normotonikern als auch bei essentiell hypertensiven Patienten ist der prozentuale Anteil an Probanden mit familiärer Bluthochdruckbelastung in Untergruppe B deutlich höher als in Untergruppe A. Die beiden Untergruppen unterscheiden sich weder bei normotensiven noch bei essentiell hypertensiven Probanden signifikant bezüglich der Plasma-Lipid-Zusammensetzung. Die Plasma-Triglycerid-Konzentration der essentiell hypertensiven Patienten der Gruppe B ist signifikant höher als bei der entsprechenden Kontrollgruppe.

Auch hinsichtlich der Aktivität des Na^+ - Li^+ -Gegentransport-Systems können die Patienten mit essentieller Hypertonie mit Hilfe der Probit-Transformation in zwei Untergruppen A (58%) bzw. B (42%) unterteilt werden, denen unterschiedliche Normalverteilungen mit niedriger bzw. hoher Transportrate zugrunde liegen. Demgegenüber findet sich für die Gegentransportrate der Kontrollpersonen nur eine einzige Gaus'sche Normalverteilung. Untergruppe B unterscheidet sich von der Kontrolle und der Untergruppe A durch signifikant erhöhte Gegentransportraten, Plasma-Triglycerid- und Cholesterinkonzentrationen sowie einen hohen prozentualen Anteil an Patienten mit familiärer Bluthochdruckbelastung. Die Plasma-HDL-Cholesterinkonzentration ist in Untergruppe B signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Demgegenüber besteht für keinen der genannten Faktoren ein signifikanter Unterschied zwischen der Kontrolle und Untergruppe A.

3.1.2.3. Einfluß einer antihypertensiven Therapie auf die erythrocytären Transportraten und Elektrolytgehalte

Von den insgesamt 24 essentiellen Hypertonikern waren 10 nicht therapiert, während 14 unter einer antihypertensiven Behandlung mit unterschiedlichen Medikamenten standen (weitere Einzelheiten siehe Methodik, Abschnitt 2.1.2. und Tabelle 3).

Eine entsprechende Unterteilung der Gruppe der essentiellen Hypertoniker ergab sowohl bei nicht therapierten als auch

bei therapierten Patienten signifikant erhöhte Na^+-K^+ -Kotransport- und Na^+-Li -Gegentransportraten im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Aktivität der beiden Transportsysteme war bei nicht therapierten und therapierten Patienten nicht signifikant verschieden (Tabelle 15). Auch für die aktuelle Na^+-K^+ -Pumprate fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Th- und Th+ Hypertonikern, bei den therapierten Patienten war sie jedoch im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant erhöht (Tabelle 15). Die auf eine konstante intrazelluläre Na^+ -Konzentration korrigierte Na^+-K^+ -Pumprate (vgl. 2.2.9.2.) und der Na^+ -Leckfluß war bei den therapierten Hypertonikern gegenüber den nicht therapierten Patienten und der Kontrollgruppe signifikant beschleunigt, während beide Transportsysteme bei Th- Hypertonikern im Vergleich zur Kontrolle unverändert waren (Tabelle 15).

Der Na^+ -Gehalt der Erythrocyten war bei den nicht therapierten Hypertonikern im Vergleich zur Kontrollgruppe und zu therapierten Patienten erhöht. Dieser Unterschied blieb auch nach Umrechnung von Na^+ -Gehalt in Na^+ -Konzentration (vgl. 2.2.9.1.) signifikant (Tabelle 15). Im Gegensatz dazu war der erythrocytäre Na^+ -Gehalt bei therapierten Hypertonikern gegenüber den Kontrollpersonen signifikant vermindert; die Signifikanz dieses Unterschiedes verschwand nach Umrechnung von Na^+ -Gehalt in Na^+ -Konzentration (vgl. Tabelle 15).

Hinsichtlich des Rb^+ -Lecks, des erythrocytären K^+ -Gehaltes, des MCHC und der Plasma- K^+ -Konzentration bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Gruppen (Tabelle 15).

In der Gruppe der essentiellen Hypertoniker mit positiver Familienanamnese war der Anteil der antihypertensiv behandelten Patienten mit 9 von 12 (75%) deutlich größer als bei denen ohne familiäre Bluthochdruckbelastung (5 von 12, 42%). Es stellte sich daher die Frage, ob die in Tabelle 12 aufgezeigten Effekte einer familiären Bluthochdruckbelastung auf den Na^+-Li^+ -Gegentransport und das Na^+ -Leck nicht zum Teil auf die antihypertensive Therapie zurückzuführen ist.

Tabelle 15: Einfluß der antihypertensiven Therapie (Th -/+).

	KONTROLLE	ESSENTIELLE HYPERTONIE	
	(n = 32)	Th- (n = 10)	Th+ (n = 14)
<u>Transportraten</u>			
[$\mu\text{Mol} \times (\text{ml Zellen} \times \text{h})^{-1}$]			
$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransport	0,51 $\pm 0,23$	0,69 ¹⁾ $\pm 0,28$	0,66 ¹⁾ $\pm 0,24$
$\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransport *	0,04 $\pm 0,020$	0,080 ¹⁾ $\pm 0,018$	0,096 ³⁾ $\pm 0,033$
$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe _{aktuell}	1,48 $\pm 0,18$	1,55 $\pm 0,23$	1,66 ²⁾ $\pm 0,16$
$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe _{korrigiert} *	1,45 $\pm 0,24$	1,43 $\pm 0,24$	1,65 ^{2) 4)} $\pm 0,22$
Na^+ -Leck	1,30 $\pm 0,32$	1,28 $\pm 0,33$	1,46 ^{1) 4)} $\pm 0,18$
Rb^+ -Leck	0,113 $\pm 0,022$	0,111 $\pm 0,030$	0,115 $\pm 0,019$
<u>Kationen-Gehalte</u>			
[$\mu\text{Mol} \times (\text{ml Zellen})^{-1}$]			
Na^+ -Gehalt	7,01 $\pm 0,99$	7,74 ¹⁾ $\pm 1,44$	6,49 ^{1) 5)} $\pm 0,64$
K^+ -Gehalt	90,5 $\pm 4,1$	87,7 $\pm 3,8$	89,6 $\pm 8,3$
Na^+ -Konzentration	10,8 $\pm 1,2$	12,0 ¹⁾ $\pm 2,0$	10,2 ⁵⁾ $\pm 1,1$
[$\mu\text{Mol} \times (\text{ml Zell-H}_2\text{O})^{-1}$]			
<u>Plasma-K^+</u> [mM]	4,18 $\pm 0,20$	4,25 $\pm 0,25$	4,28 $\pm 0,25$
<u>Hämoglobin-Gehalt (MCHC)</u>	5,18 $\pm 0,14$	5,22 $\pm 0,24$	5,27 $\pm 0,18$
[$\mu\text{Mol Hb}_4 \times (\text{ml Zellen})^{-1}$]			

* Diese Werte sind auf eine Konzentration von 10 mM Na^+ im Zellwasser korrigiert (vgl. Methodik, Abschnitt 2.2.9.2.).

1) p < 0,05 gegenüber Kontrolle

2) p < 0,01 gegenüber Kontrolle

3) p < 0,0005 gegenüber Kontrolle

4) p < 0,05 gegenüber E.H. Th-

5) p < 0,01 gegenüber E.H. Th-

Mittelwerte ± 1 Standardabweichung

In der Gruppe E.H. Th- bzw. E.H. Th+ wiesen 3 bzw. 9 Patienten eine familiäre Bluthochdruckbelastung auf.

Eine entsprechende Analyse ergab, daß der $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -Exchange bei familiärer Bluthochdruckbelastung in der therapierten und nicht therapierten Gruppe nicht signifikant verschieden war. Das Na^+ -Leck war in der therapierten Gruppe dagegen deutlich größer. Somit ist die signifikante Erhöhung des Na^+ -Lecks bei den familiär belasteten gegenüber den familiär nicht belasteten Hypertonikern in Tabelle 12 wohl größtenteils auf die Therapie zurückzuführen, nicht aber die entsprechende Beschleunigung des $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -Exchange.

Zusammenfassung: Eine antihypertensive Therapie beeinflusst somit offenbar die $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Kotransport- und $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -Gegentransport-Aktivität nicht signifikant. Die in Tabelle 11 beschriebene Erhöhung der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumprate bei essentiell hypertensiven Patienten dürfte dagegen auf den Effekt einer antihypertensiven Therapie auf dieses Transportsystem zurückzuführen sein.

In der nicht therapierten Untergruppe findet sich eine signifikante Erhöhung des Erythrocyten- Na^+ und bei den therapierten Patienten eine Abnahme des Na^+ -Gehaltes. Da beide Gruppen annähernd gleich groß sind, ist in der Gesamtgruppe der essentiellen Hypertoniker der erythrocytäre Na^+ -Gehalt nicht verändert. Bei den therapierten Patienten ist das Na^+ -Leck und die $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumprate vergrößert.

Die in Abschnitt 3.1.2.1. beschriebene Assoziation einer familiären Hochdruckbelastung mit einem beschleunigten $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -Exchange ist vermutlich nicht durch die antihypertensive Therapie bedingt. Das bei den essentiell hypertensiven Patienten mit familiärer Bluthochdruckbelastung vergrößerte Na^+ -Leck ist wahrscheinlich auf den relativ hohen Anteil antihypertensiv behandelter Patienten in dieser Gruppe (9 von 12) zurückzuführen.

3.1.3. Effekte von Hydrochlorothiazid bei vier gesunden Probanden

Neben Beta-Sympatholytika werden Diuretika vom Benzothiazid-Typ am häufigsten zur Behandlung der essentiellen

Hypertonie eingesetzt. Da diese Diuretika die Na^+ -Rückresorption in der Niere hemmen, wäre es denkbar, daß sie auch die Na^+ -Transportsysteme des Erythrocyten beeinflussen. Um therapiebedingten Veränderungen der hier untersuchten Transportsysteme weiter nachzugehen, wurde daher bei vier gesunden Probanden (eine Frau und drei Männer) der Einfluß einer viermonatigen Gabe von 25 mg Hydrochlorothiazid (Esidrix^R) pro Tag untersucht. Die Versuchsdauer von vier Monaten wurde gewählt, weil bei einer Erythrocytenlebensdauer von ca. 120 Tagen am Ende dieser Periode alle zirkulierenden Erythrocyten unter dem Einfluß des Diuretikums gebildet worden sind. Messungen der erythrocytären Transportraten und Elektrolyt-Gehalte wurden ein, zwei, drei und vier Monate nach Beginn der Medikamenteneinnahme sowie vier, fünf und sechs Monate nach Beendigung der Versuchsperiode - also nach einem weiteren 120-Tage-Intervall - durchgeführt. Die letzten drei Messungen wurden für die Auswertung jeweils zu einem Kontrollpunkt zusammengefaßt (vgl. Abbildung 8a-f).

Die Na^+ - K^+ -Kotransport-Aktivität sank unter dem Einfluß des Diuretikums bei allen vier Probanden ab und kehrte nach Absetzen des Medikaments wieder auf den Ausgangswert zurück. Die Reduzierung der Na^+ - K^+ -Kotransportrate wurde nach vier Monaten der Hydrochlorothiazideinnahme mit $p < 0,05$ signifikant (Abbildung 8a). Die Na^+ - Li^+ -Exchangerate zeigte dagegen während des gesamten Untersuchungszeitraumes keine signifikanten Veränderungen (Abbildung 8b). Die aktuell gemessene Na^+ - K^+ -Pumprate stieg unter Hydrochlorothiazid-Gabe signifikant an und normalisierte sich nach Absetzen des Diuretikums wieder. Diese Beschleunigung der Na^+ - K^+ -Pumprate durch Hydrochlorothiazid-Gabe war auch nach Korrektur der Meßwerte auf eine konstante intrazelluläre Na^+ -Konzentration im Zellwasser mit $p < 0,01$ signifikant (Abbildung 8c).

Für den Na^+ -Leckfluß (Abbildung 8d) und den Rb^+ -Leckfluß (ohne Abbildung) fand sich eine deutliche Beschleunigung unter dem Einfluß des Diuretikums, die nach Absetzen des Medikaments reversibel war. Der erythrocytäre Na^+ -Gehalt

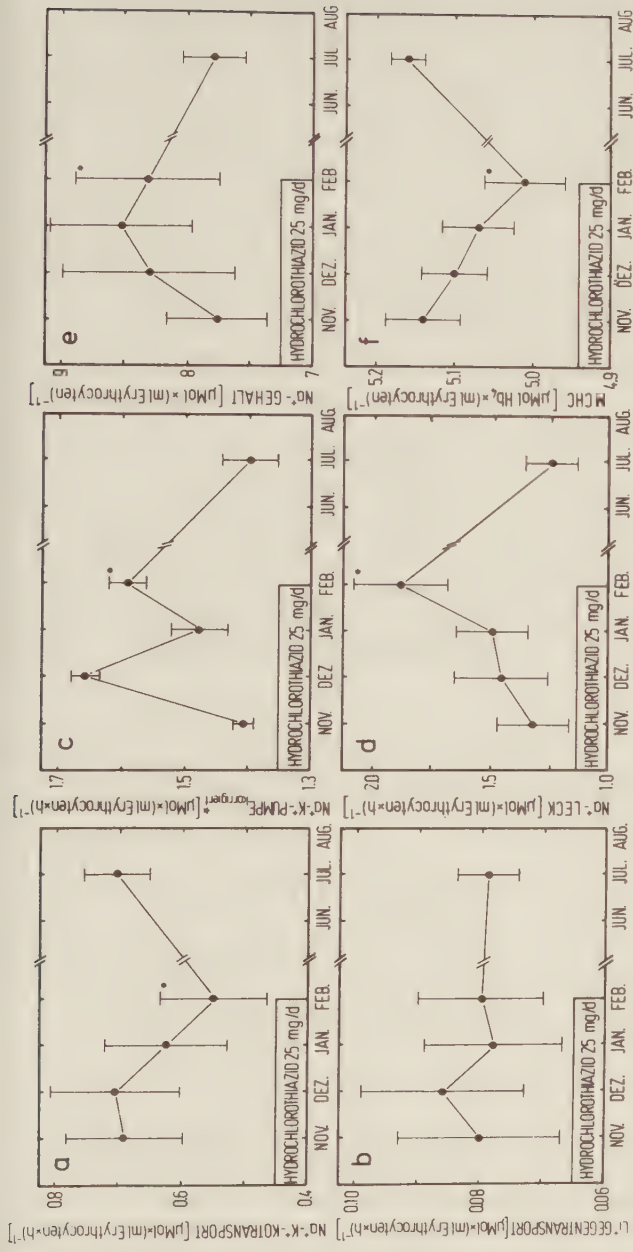


Abbildung 8 a-f:
Einfluß einer viermonatigen Hydrochlorothiazid-Einnahme (25 mg/d) auf die erythrocytären Na^+ -Transportsysteme sowie Na^+ - und Hämoglobin-Gehalte. Eingezeichnet sind Mittelwerte $\pm$ 1 S.E.M. von vier gesunden Probanden. Die Ergebnisse der vier (Jun.), fünf (Jul.) und sechs (Aug.) Monate nach Absetzen des Medikaments durchgeführten Messungen wurden jeweils zu einem Vergleichswert zusammengefaßt.

★ Die Na^+/K^+ -Pumprate wurde auf eine konstante intrazelluläre Na^+ -Konzentration von 10 mMol/l Zell- H_2O korrigiert (vgl. 2.2.9.2.).

★ p < 0,05 gegenüber Nov. bzw. Jul. (t-test für gepaarte Stichproben).

stieg unter Hydrochlorothiazid ebenfalls signifikant an und sank nach Beendigung der Medikamenteneinnahme wieder auf den Ausgangswert ab (Abbildung 8e). Der K^+ -Gehalt der Erythrocyten zeigte während des gesamten Untersuchungszeitraumes keine signifikanten Veränderungen (ohne Abbildung). Der unter Hydrochlorothiazid zu beobachtende signifikante Abfall des MCHC war nach Absetzen des Medikaments reversibel (Abbildung 8f).

Die Plasma- K^+ -Konzentrationen lagen unter Hydrochlorothiazid im Mittel bei $4,04 \pm 0,30$ mM und damit geringfügig niedriger als während der Kontrollperiode ($4,24 \pm 0,34$ mM). Bei keinem Probanden wurde eine Hypokaliämie (Plasma- $K^+ < 3,6$ mM) beobachtet.

Zusammenfassung: Bei gesunden Versuchspersonen fällt während 4-monatiger Einnahme von Hydrochlorothiazid die Aktivität des Na^+-K^+ -Kotransportsystems signifikant ab, die Na^+-K^+ -Pumprate, der Na^+ - und Rb^+ -Leckfluß sowie der erythrocytäre Na^+ -Gehalt nehmen signifikant zu. Alle beobachteten Veränderungen sind nach Absetzen des Diuretikums reversibel. Das Na^+-Li^+ -Gegentransport-System wird durch Hydrochlorothiazid nicht beeinflusst.

3.1.4. Plasma-Lipide, Plasma-Renin-Aktivität und Urin-Elektrolytausscheidung bei Normotonikern, labilen und essentiellen Hypertonikern

Einige weitere Parameter wurden in die Auswertung mit einbezogen, um mögliche Zusammenhänge zwischen diesen und den erythrocytären Transportraten und Elektrolytgehalten aufzuklären. Tabelle 16 zeigt Daten für Normotoniker, labile Hypertoniker und essentiell hypertensive Patienten. Da nicht immer bei jedem Probanden alle Messungen durchgeführt werden konnten, ist für jeden Parameter die n-Zahl angegeben.

Hinsichtlich der Na^+ - und K^+ -Konzentration im Plasma sowie der Na^+ - und K^+ -Ausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei Gruppen (Tabelle 16).

Tabelle 16:

Plasma- und Urin-Untersuchungen bei Kontrollpersonen und bei Patienten mit labiler und essentieller Hypertonie.

	KONTROLLE	HYPERTONIE	
		LABILE	ESSENTIELLE
<u>Plasma</u>			
Na ⁺ [mM]	141,0 ± 2,8 (n = 32)	141,1 ± 3,4 (n = 13)	142,3 ± 2,4 (n = 24)
K ⁺ [mM]	4,18 ± 0,20 (n = 32)	4,36 ± 0,29 (n = 13)	4,27 ± 0,24 (n = 24)
Renin-Aktivität [ng x (ml x h) ⁻¹]			
Basal	1,37 ± 0,73 (n = 23)	1,17 ± 0,29 (n = 12)	0,94 ± 0,72 ¹⁾ (n = 24)
Orthostase	2,89 ± 0,67 (n = 9)	1,68 ± 0,44 ^{3) 4)} (n = 10)	1,10 ± 0,81 ³⁾ (n = 24)
Stimuliert	-	7,28 ± 3,48 ⁵⁾ (n = 9)	3,22 ± 2,88 (n = 24)
Triglyceride [mg/100 ml]	136,7 ± 88,7 (n = 27)	200,1 ± 125,9 ¹⁾ (n = 10)	220,3 ± 142,0 ²⁾ (n = 19)
Cholesterin [mg/100 ml]	218,6 ± 43,5 (n = 27)	264,4 ± 48,9 ²⁾ (n = 10)	247,7 ± 32,6 ²⁾ (n = 19)
HDL-Cholesterin [mg/100 ml]	46,2 ± 12,5 (n = 9)	39,8 ± 8,6 (n = 5)	34,8 ± 11,1 ¹⁾ (n = 14)
<u>Urin</u>			
Na ⁺ -Ausscheidung [mMol/die]	196,9 ± 62,1 (n = 12)	171,2 ± 35,6 (n = 9)	163,6 ± 61,9 (n = 23)
K ⁺ -Ausscheidung [mMol/die]	72,6 ± 23,3 (n = 12)	63,4 ± 10,6 (n = 9)	60,7 ± 19,8 (n = 24)
Aldosteron-Ausscheidung [µg/die]	12,8 ± 5,0 (n = 12)	-	7,62 ± 2,72 ¹⁾ (n = 16)

1) p < 0,05 gegenüber Kontrolle

2) p < 0,01 gegenüber Kontrolle

3) p < 0,0005 gegenüber Kontrolle

4) p < 0,05 gegenüber E.H.

5) p < 0,0005 gegenüber E.H.

Mittelwerte ± 1 Standardabweichung

Die basale Plasma-Renin-Aktivität war bei Patienten mit essentieller Hypertonie gegenüber der Kontrollgruppe signifikant erniedrigt und lag bei Patienten mit labiler Hypertonie zwischen den Werten der Normotoniker und essentiell hypertensiven Patienten, ohne sich von beiden Gruppen signifikant zu unterscheiden. Die Plasma-Renin-Aktivität in Orthostase war bei labilen Hypertonikern im Vergleich zur Kontrollgruppe und bei essentiellen Hypertonikern gegenüber Normotonikern und labilen Hypertonikern ebenfalls signifikant vermindert. Auch die stimulierte Plasma-Renin-Aktivität (Definition siehe 2.2.12.) war bei essentiell hypertensiven Patienten im Vergleich zu labilen Hypertonikern signifikant erniedrigt. Dementsprechend war auch die renale Aldosteron-Exkretion bei essentiellen Hypertonikern signifikant geringer als bei den Normotonikern (Tabelle 16).

Bei labilen und essentiellen Hypertonikern war, jeweils im Vergleich zur Kontrollgruppe, die Plasma-Cholesterin- und Triglycerid-Konzentration signifikant erhöht, während die Plasma-HDL-Cholesterin-Konzentration bei labilen Hypertonikern gering und bei Patienten mit essentieller Hypertonie signifikant niedriger lag als bei den Kontrollpersonen (Tabelle 16).

Wie bereits in Tabelle 1 gezeigt wurde, war auch das Körpergewicht der labilen und essentiellen Hypertoniker signifikant höher als bei Normotonikern (vgl. 2.1.2. und 2.1.3.).

Zusammenfassung: Bei den labilen und essentiellen Hypertonikern findet sich eine mit dem Blutdruck zunehmende Suppression des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie die typische Konstellation sogenannter kardiovaskulärer Risikofaktoren, nämlich hohes Körpergewicht, erhöhte Werte für Plasma-Cholesterin und Triglyceride und eine Verminderung des Plasma-HDL-Cholesterins.

3.1.5. Beziehungen zwischen Blutdruck, Körpergewicht, Plasma-Lipiden und erythrocytären Transportraten

Bluthochdruck, Hyperlipidämie und Adipositas sind häufig miteinander vergesellschaftet. Dies war der Ausgangspunkt

für die Überlegung, ob eventuell Beziehungen zwischen diesen Faktoren und den hier gemessenen Transportraten bestehen. Zu diesem Zweck wurden die Daten für die Normotoniker, die labilen und essentiellen Hypertoniker zusammengefaßt und lineare Korrelationskoeffizienten für die Beziehungen zwischen dem Blutdruck, dem Körpergewicht, den Plasma-Lipid-Konzentrationen und den verschiedenen Transportraten berechnet (siehe Tabelle 17).

Signifikant positive Korrelationen bestehen zwischen der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransportaktivität und dem systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruck sowie dem Körpergewicht und der Plasma-Cholesterin-Konzentration (Tabelle 17, Zeile 1). Für die $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransportrate finden sich ebenfalls signifikant positive Korrelationen zu den genannten Parametern mit Ausnahme des Körpergewichts. Zusätzlich besteht zwischen der $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Exchangerate und der Plasma-Triglycerid-Konzentration bzw. der Plasma-HDL-Cholesterin-Konzentration eine signifikant positive bzw. negative Beziehung (Tabelle 17, Zeile 2). Auch die $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpaktivität zeigt signifikant positive Korrelationen mit dem diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruck, dem Körpergewicht, der Plasma-Triglycerid- und Plasma-Cholesterin-Konzentration (Tabelle 17, Zeile 3).

Erwartungsgemäß finden sich positive Korrelationen zwischen dem Körpergewicht und dem systolischen, diastolischen und mittleren arteriellen Blutdruck sowie der Plasma-Triglycerid- und Cholesterin-Konzentration (Tabelle 17, Zeile 4). Die Beziehungen zwischen der Plasma-Triglycerid- und Cholesterin-Konzentration und den verschiedenen Blutdruckangaben sind ebenfalls positiv und statistisch signifikant (Tabelle 17, Zeile 5 und 6). Außerdem ist die Plasma-Triglycerid-Konzentration signifikant positiv mit der Plasma-Cholesterin- und signifikant negativ mit der Plasma-HDL-Cholesterin-Konzentration korreliert (Tabelle 17, Zeile 5 und 6). Zwischen der Plasma-HDL-Cholesterin-Konzentration und dem Blutdruck besteht eine signifikant negative Korrelation (Tabelle 17, Zeile 7).

Tabelle 17:
Korrelationen zwischen Blutdruck, Körpergewicht, Plasma-Lipiden und den erythrocytären Na⁺-Transportsystemen bei normotensiven, labil und essentiell
hypertensiven Probanden.

B L U T D R U C K							
	systolisch	diastolisch	mittlerer arterieller	KÖRPER- GEWICHT	PLASMA- TRIGLYCERIDE	PLASMA- CHOLESTERIN	PLASMA-HDL- CHOLESTERIN
1) Na ⁺ -K ⁺ -Kotransport	⊕ r = 0,239 p < 0,05 (n = 68)	⊕ r = 0,287 p < 0,05 (n = 68)	⊕ r = 0,271 p < 0,05 (n = 68)	⊕ r = 0,272 p < 0,05 (n = 68)	⊕ r = 0,239 n.s. (n = 55)	⊕ r = 0,268 p < 0,05 (n = 55)	- r = 0,032 n.s. (n = 27)
2) Na ⁺ -Li ⁺ -Gegentransport	⊕ r = 0,399 p < 0,001 (n = 69)	⊕ r = 0,432 p < 0,001 (n = 69)	⊕ r = 0,427 p < 0,001 (n = 69)	⊕ r = 0,215 n.s. (n = 69)	⊕ r = 0,399 p < 0,01 (n = 56)	⊕ r = 0,313 p < 0,05 (n = 56)	⊖ r = 0,417 p < 0,05 (n = 28)
3) Na ⁺ -K ⁺ -Pumpe (aktuell)	⊕ r = 0,214 n.s. (n = 67)	⊕ r = 0,294 p < 0,05 (n = 67)	⊕ r = 0,252 p < 0,05 (n = 67)	⊕ r = 0,281 p < 0,05 (n = 67)	⊕ r = 0,389 p < 0,01 (n = 55)	⊕ r = 0,299 p < 0,05 (n = 55)	- r = 0,292 n.s. (n = 27)
4) Körpergewicht	⊕ r = 0,283 p < 0,05 (n = 69)	⊕ r = 0,327 p < 0,01 (n = 69)	⊕ r = 0,329 p < 0,01 (n = 69)	- p < 0,05 (n = 67)	⊕ r = 0,435 p < 0,001 (n = 56)	⊕ r = 0,277 p < 0,05 (n = 56)	- r = 0,176 n.s. (n = 28)
5) Plasma-Triglyceride	⊕ r = 0,284 p < 0,05 (n = 56)	⊕ r = 0,399 p < 0,01 (n = 56)	⊕ r = 0,301 p < 0,01 (n = 56)	- p < 0,05 (n = 67)	- p < 0,05 (n = 56)	⊕ r = 0,504 p < 0,001 (n = 56)	⊖ r = 0,562 p < 0,01 (n = 27)
6) Plasma-Cholesterin	⊕ r = 0,319 p < 0,05 (n = 56)	⊕ r = 0,351 p < 0,01 (n = 56)	⊕ r = 0,366 p < 0,01 (n = 56)	- p < 0,05 (n = 67)	- p < 0,05 (n = 56)	- p < 0,05 (n = 56)	- r = 0,358 n.s. (n = 27)
7) Plasma-HDL-Cholesterin	⊖ r = 0,378 p < 0,05 (n = 28)	⊖ r = 0,462 p < 0,05 (n = 28)	⊖ r = 0,433 p < 0,05 (n = 28)	- p < 0,05 (n = 67)	- p < 0,05 (n = 56)	- p < 0,05 (n = 56)	- r = 0,358 n.s. (n = 27)

⊕ / ⊖ = positive bzw. negative Korrelation; r = Korrelationskoeffizient; p = Signifikanzniveau; n.s. = nicht signifikant.

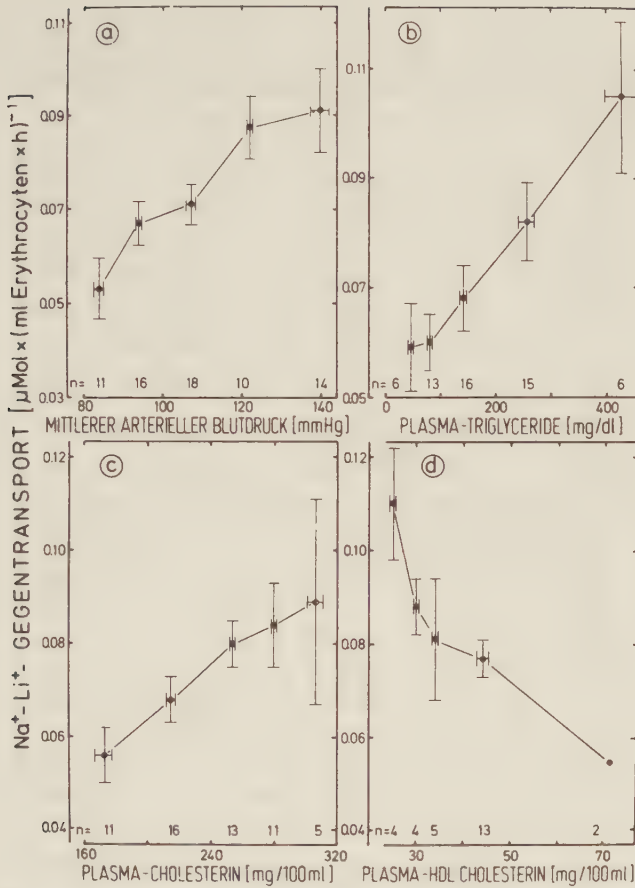


Abbildung 9 a-d:

Beziehungen zwischen dem mittleren arteriellen Blutdruck (a), der Plasma-Triglycerid- (b) und Cholesterin-Konzentration (c) sowie der Plasma-HDL-Cholesterin-Konzentration (d) und der Na⁺-Li⁺-Gegentransportaktivität. Die Probanden (Normotoniker, labile und essentielle Hypertoniker) wurden analog dem in der Legende zu Abbildung 4 beschriebenen Prinzip für jeden der vier Parameter in fünf Gruppen unterteilt. Eingezeichnet sind Mittelwerte ± 1 S.E.M.. Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten anhand der einzelnen Wertepaare ergab für jeden der vier Parameter eine signifikante Beziehung zur Na⁺-Li⁺-Gegentransportaktivität (vgl. Tabelle 17).

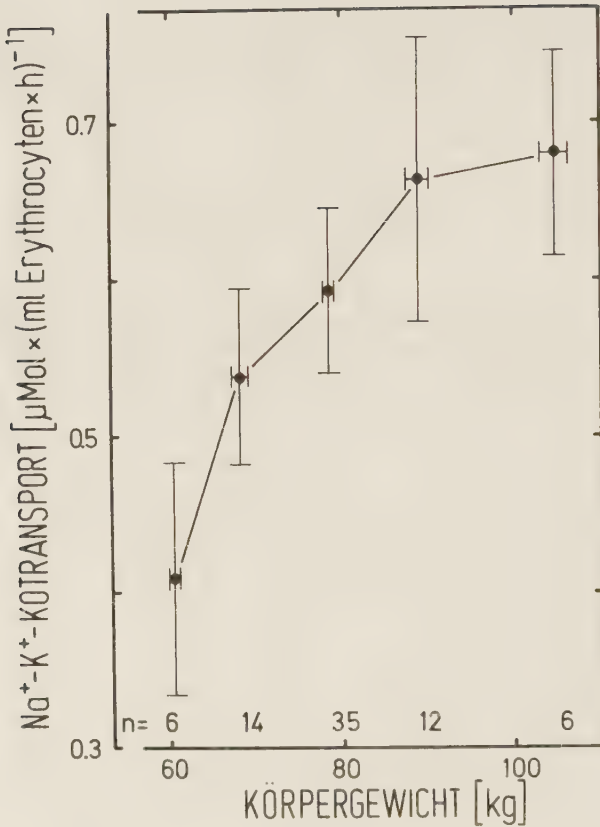


Abbildung 10:

Beziehung zwischen Körpergewicht und $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Kotransportaktivität. Die Probanden (Normotoniker, labile und essentielle Hypertoniker) wurden analog dem in der Legende zu Abbildung 4 beschriebenen Prinzip in fünf Gruppen mit steigendem Körpergewicht unterteilt. Eingezeichnet sind Mittelwerte ± 1 S.E.M.. Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten anhand der einzelnen Wertepaare ergab eine signifikant positive Beziehung (vgl. Tabelle 17).

Abbildung 9a-d zeigt exemplarisch die Beziehungen zwischen der Na^+ - Li^+ -Gegentransportrate und dem mittleren arteriellen Blutdruck, der Plasma-Triglycerid-, Cholesterin- und HDL-Cholesterin-Konzentration. Abbildung 10 gibt die Beziehung zwischen der Kotransportrate und dem Körpergewicht wieder.

Zusammenfassung: Es besteht eine Koinzidenz von Hyperlipidämie, Adipositas und Bluthochdruck. Jeder dieser drei Faktoren ist signifikant positiv mit der Na^+ - K^+ -Kotransport- und Na^+ - Li^+ -Gegentransport-Aktivität sowie der Na^+ - K^+ -Pump-rate korreliert. Das Plasma-HDL-Cholesterin weist signifikant negative Beziehungen zur Na^+ - Li^+ -Gegentransportaktivität und zum Blutdruck auf.

Diese Beziehungen waren zu erwarten, da bei den essentiell hypertensiven Patienten die Aktivitäten des Na^+ - Li^+ -Gegentransport- und Na^+ - K^+ -Kotransport-Systems erhöht sind. Auf die Möglichkeit, daß den Korrelationen ein kausaler Zusammenhang zu Grunde liegt, wird im folgenden Abschnitt eingegangen.

3.1.6. Beziehungen der erythrocytären Transportraten zum Fettsäuremuster der Erythrocytenmembran

Es ist bekannt, daß zwischen den Plasma-Lipiden und den Membran-Lipiden der Erythrocyten ein zum Teil durch Phospholipid-Exchange-Proteine vermittelter Austausch stattfindet (162). Somit stellte sich die Frage, ob neben den im vorangegangenen Abschnitt beschriebenen Korrelationen zwischen den Aktivitäten der Transportsysteme und verschiedenen Plasma-Lipid-Fraktionen auch Beziehungen zum Gehalt der Erythrocytenmembran an bestimmten Fettsäuren bestehen.

Um dieser Frage weiter nachzugehen, wurde bei 28 der 32 untersuchten Normotoniker und 21 der 24 essentiell hypertensiven Patienten das Fettsäurespektrum der Erythrocytenmembran bestimmt (siehe Tabelle 18). Insgesamt konnten 9 verschiedene Fettsäuren gaschromatographisch aufgetrennt und ihr relativer Anteil (in %) am gesamten Fettsäuregehalt der

Tabelle 18:

Relativer Gehalt der Erythrocytenmembran an verschiedenen gesättigten und ungesättigten Fettsäuren bei Kontrollpersonen und essentiell hypertensiven Patienten.

	KONTROLLE	ESSENTIELLE HYPERTONIE
Palmitinsäure (C 16:0)	32,5 ± 7,0 (n = 28)	30,7 ± 7,1 (n = 21)
Stearinsäure (C 18:0)	16,1 ± 2,8 (n = 28)	17,0 ± 2,5 (n = 21)
Lignocerinsäure (C 24:0)	4,8 ± 2,2 (n = 28)	4,2 ± 1,6 (n = 21)
g = C 16:0 + C 18:0 + + C 24:0	53,2 ± 7,4 (n = 28)	51,9 ± 8,0 (n = 21)
Ölsäure (C 18:1)	23,3 ± 3,1 (n = 28)	22,0 ± 2,7 (n = 21)
Linolsäure (C 18:2)	10,7 ± 3,4 (n = 28)	10,9 ± 2,9 (n = 21)
Nervonsäure (C 24:1)	3,7 ± 1,3 (n = 28)	3,7 ± 1,6 (n = 21)
Arachidonsäure (C 20:4)	7,8 ± 4,1 (n = 28)	9,2 ± 5,0 (n = 21)
Eicosapentaensäure (C 20:5)	0,3 ± 0,2 (n = 11)	0,5 ± 0,3 (n = 7)
Docosahexaensäure (C 22:6)	2,0 ± 1,5 (n = 11)	3,0 ± 2,1 (n = 13)
u = C 18:2 + C 20:4	17,9 ± 6,5 (n = 28)	20,1 ± 6,8 (n = 21)
u/g	0,36 ± 0,17 (n = 28)	0,42 ± 0,20 (n = 21)
C 20:4/g	0,16 ± 0,10 (n = 28)	0,19 ± 0,13 (n = 21)

Die Fettsäuregehalte sind in Gewichtsprozenten der Gesamtfettsäuren angegeben (Mittelwerte ± Standardabweichung).

g = gesättigt; u = mehrfach ungesättigt.

Die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen sind nicht signifikant.

Membran gemessen werden. Dabei fand sich bei keiner Fettsäure ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (vgl. Tabelle 18).

Die Ergebnisse von Korrelationsberechnungen zwischen der $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Exchangerate und verschiedenen Membranfettsäuregehalten zeigt Tabelle 19. Die $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransportaktivität weist eine tendenziell negative Beziehung zum Arachidonsäure-Gehalt der Erythrocytenmembran auf, sowohl in der Kontrollgruppe als auch bei essentiell hypertensiven Patienten. In beiden Gruppen zusammen ist diese Korrelation signifikant (vgl. auch Abbildung 11a). Eine ebenfalls signifikant negative Korrelation besteht zwischen dem Gehalt der Erythrocytenmembran an Docosahexaensäure (C 22:6) und der $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Exchangerate bei Patienten mit essentieller Hypertonie (Tabelle 19 und Abbildung 11b). Der Quotient aus Arachidonsäure-(C 20:4)-Gehalt und Gehalt an gesättigten Fettsäuren (C 16:0 + C 18:0 + C 24:0) weist eine signifikant negative Beziehung zur $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransportaktivität auf, in beiden Gruppen zusammen und bei den essentiellen Hypertonikern allein (Tabelle 19 und Abbildung 11c).

Für die Beziehungen zwischen Arachidonsäure bzw. dem Quotienten Arachidonsäure/gesättigte Fettsäuren und $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Exchange sind die Regressionsgeraden der essentiell hypertensiven Patienten gegenüber denen der normotensiven Probanden nahezu parallel zu höheren Transportraten verschoben (siehe Abbildung 11a und c), und zwar recht genau um jeweils $0,026 \mu\text{Mol} \times (\text{ml} \times \text{h})^{-1}$, das ist der Betrag, um den im Mittel die $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Exchangerate bei den essentiell hypertensiven Patienten erhöht ist (vgl. Tabelle 11). Dementsprechend kann bei den normotensiven bzw. essentiell hypertensiven Probanden jeweils ein Teil der interindividuellen Variabilität in den Exchangeraten durch den unterschiedlichen Sättigungsgrad der Membranfettsäuren erklärt werden, nicht aber die mittlere Transportbeschleunigung bei den essentiell hypertensiven Patienten.

Zwischen der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransportaktivität bzw. der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -

Tabelle 19:

Korrelationen zwischen verschiedenen Fettsäuren der Erythrocytenmembran und der $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransportaktivität bei Kontrollpersonen und bei Patienten mit essentieller Hypertonie.

$\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -GEGENTRANSPORTRATE	ARACHIDONSÄURE (C 20:4)	DOCOSAHEXAENSÄURE (C 22:6)	ARACHIDONSÄURE/g (C 20:4/g)
Kontrollgruppe	-	-	-
	$r = 0,359$	$r = 0,209$	$r = 0,334$
	n.s. (n = 28)	n.s. (n = 11)	n.s. (n = 28)
Essentielle Hypertonie	-	$\ominus$	$\ominus$
	$r = 0,402$	$r = 0,643$	$r = 0,434$
	n.s. (n = 21)	$p < 0,05$ (n = 13)	$p < 0,05$ (n = 21)
Kontrollgruppe + essentielle Hypertonie	$\ominus$	-	$\ominus$
	$r = 0,288$	$r = 0,325$	$r = 0,294$
	$p < 0,05$ (n = 49)	n.s. (n = 24)	$p < 0,05$ (n = 49)

g = Summe des Gehaltes der Erythrocytenmembran an gesättigten Fettsäuren: C 16:0 + C 18:0 + C 24:0;
 $\ominus$ = negative Korrelation; r = Korrelationskoeffizient; p = Signifikanzniveau; n.s. = nicht signifikant.

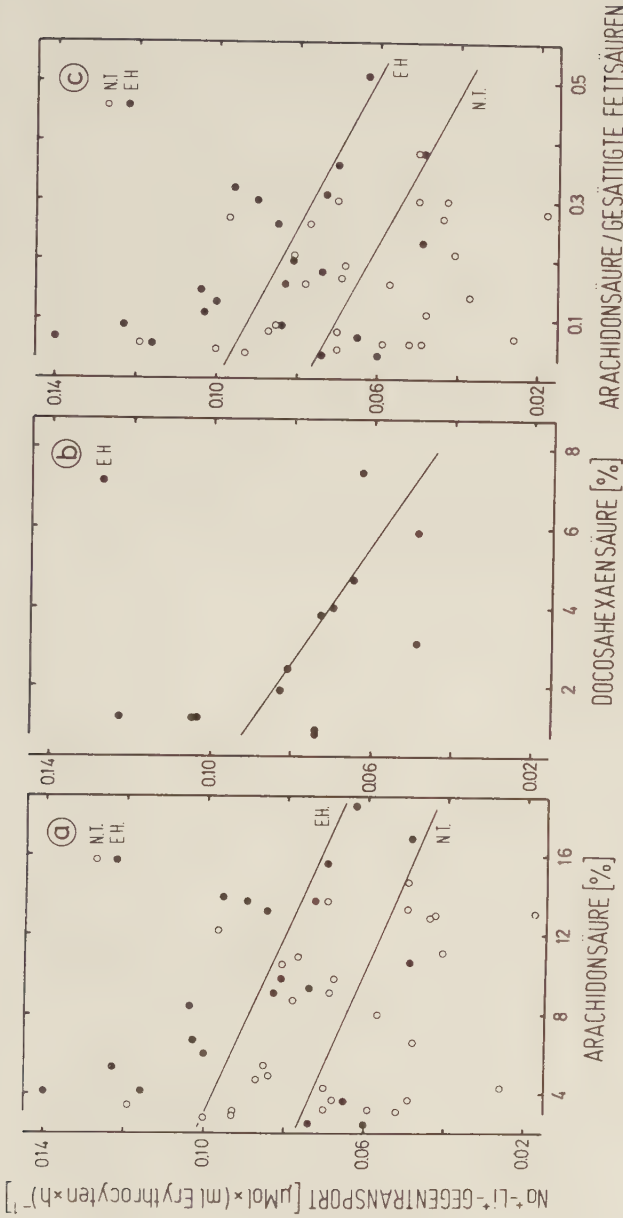


Abbildung 11 a-c:

Beziehungen zwischen Fettsäurezusammensetzung der Erythrocytenmembran und der Aktivität des Na^+/Li^+ -Gegentransportsystems. Daten von 28 normotensiven und 21 essentiell hypertensiven Probanden. Signifikant waren die Korrelationen zwischen Docosahexaensäure bzw. Arachidonsäure/gesättigte Fettsäuren und der Na^+/Li^+ -Gegentransportrate bei Patienten mit essentieller Hypertonie (vgl. Tabelle 19).

N.T. = Normotoniker; E.H. = Essentielle Hypertonie.

Pumprate und den verschiedenen Fettsäure-Gehalten fanden sich keinerlei signifikanten Korrelationen.

Zusammenfassung: Der relative Gehalt der Erythrocytenmembran an 9 unterschiedlichen Fettsäuren ist bei normotensiven Kontrollpersonen und Patienten mit essentieller Hypertonie nicht signifikant verschieden. Es bestehen jedoch signifikant negative Korrelationen zwischen der Na^+ - Li^+ -Gegentransportaktivität und dem Gehalt der Erythrocytenmembran an den mehrfach ungesättigten Fettsäuren Arachidon (C 20:4)- und Docosahexaen (C 22:6)-Säure sowie dem Quotienten aus Arachidonsäure und gesättigten Fettsäuren. Eine Erklärung für die Gegentransportbeschleunigung bei Patienten mit essentieller Hypertonie läßt sich aus diesen Befunden nicht ableiten. Die interindividuelle Variabilität des Na^+ - Li^+ -Exchangesystems innerhalb jeder der beiden Gruppen könnte jedoch zum Teil auf Unterschiede in der mittleren Sättigung der Membranfettsäuren zurückzuführen sein in dem Sinne, daß mit zunehmender Sättigungsgrad die Transportrate zunimmt.

3.2. SEKUNDÄRE HYPERTONIEFORMEN

3.2.1. Renale Hypertonie

Bei den hier untersuchten acht renalen Hypertonikern war die Na^+ - K^+ -Kotransport- und Na^+ - Li^+ -Gegentransport-Aktivität, die Na^+ - K^+ -Pumprate sowie das Na^+ - und Rb^+ -Leck im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant verändert (vgl. Tabelle 20). Auch hinsichtlich des Na^+ - und K^+ -Gehaltes der Erythrocyten und des MCHC fanden sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 20).

Die Plasma- K^+ -Konzentration war bei Patienten mit renaler Hypertonie signifikant erhöht (Tab. 21); während die Na^+ -Konzentration im Plasma, die Plasma-Renin-Aktivität unter Ruhebedingungen (= basal) und in Orthostase (Definition siehe 2.2.12), die Plasma-Triglycerid-, Cholesterin- und HDL-Cholesterin-Konzentration nicht signifikant verändert

Tabelle 20:

Erythrocytäre Transportraten, Elektrolyt- und Hämoglobin Gehalte bei Patienten mit renaler Hypertonie und bei primärem Hyperaldosteronismus.

	KONTROLLE	RENALE HYPERTONIE	PRIMÄRER HYPERALDO- STERONISMUS
	(n = 32)	(n = 8)	(n = 11)
<u>Transportraten</u>			
[$\mu\text{Mol} \times (\text{ml Zellen} \times \text{h})^{-1}$]			
$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransport	0,51 $\pm 0,23$	0,58 $\pm 0,33$	0,81 ¹⁾ $\pm 0,25$
$\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransport *	0,064 $\pm 0,020$	0,062 $\pm 0,025$	0,082 ²⁾ $\pm 0,031$
$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe _{aktuell}	1,48 $\pm 0,18$	1,56 $\pm 0,17$	1,68 ²⁾ $\pm 0,18$
$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe _{korrigiert} *	1,45 $\pm 0,24$	1,62 $\pm 0,26$	1,57 $\pm 0,23$
Na^+ -Leck	1,30 $\pm 0,32$	1,30 $\pm 0,22$	1,72 ¹⁾ $\pm 0,33$
Rb^+ -Leck	0,113 $\pm 0,022$	0,112 $\pm 0,025$	0,123 $\pm 0,021$
<u>Kationen-Gehalte</u>			
[$\mu\text{Mol} \times (\text{ml Zellen})^{-1}$]			
Na^+ -Gehalt	7,01 $\pm 0,99$	6,35 $\pm 1,12$	7,38 $\pm 0,94$
K^+ -Gehalt	90,5 $\pm 4,1$	92,7 $\pm 6,0$	86,5 ³⁾ $\pm 5,6$
<u>Hämoglobin-Gehalt (MCHC)</u>			
[$\mu\text{Mol Hb}_4 \times (\text{ml Zellen})^{-1}$]			
	5,18 $\pm 0,14$	5,11 $\pm 0,27$	5,30 ³⁾ $\pm 0,14$

* Diese Werte sind auf eine Konzentration von 10 mM Na^+ im Zellwasser korrigiert (vgl. Methodik, Abschnitt 2.2.9.2.).

1) $p < 0,0005$ gegenüber Kontrolle

2) $p < 0,0025$ gegenüber Kontrolle

3) $p < 0,01$ gegenüber Kontrolle

Mittelwerte ± 1 Standardabweichung

Tabelle 21:

Plasma- und Urin-Untersuchungen bei Kontrollpersonen und bei Patienten mit renaler Hypertonie und primärem Hyperaldosteronismus.

	KONTROLLE	RENALE HYPERTONIE	PRIMÄRER HYPERALDO- STERONISMUS
<u>Plasma</u>			
Na ⁺ [mM]	141,0 ± 2,8 (n = 32)	141,5 ± 1,9 (n = 8)	141,6 ± 2,5 (n = 11)
K ⁺ [mM]	4,18 ± 0,20 (n = 32)	4,69 ± 0,60 ¹⁾ (n = 8)	3,69 ± 0,43 ¹⁾ (n = 11)
Renin-Aktivität [ng x (ml x h) ⁻¹]			
Basal	1,37 ± 0,73 (n = 23)	1,83 ± 1,33 (n = 8)	0,32 ± 0,20 ¹⁾ (n = 11)
Orthostase	2,89 ± 0,67 (n = 9)	3,48 ± 3,70 (n = 8)	0,37 ± 0,22 ¹⁾ (n = 11)
Stimuliert	-	8,47 ± 11,2 (n = 8)	0,59 ± 0,65 (n = 11)
Triglyceride [mg/100 ml]	136,7 ± 88,7 (n = 27)	191,8 ± 99,2 (n = 6)	244,6 ± 224,4 ²⁾ (n = 7)
Cholesterin [mg/100 ml]	218,6 ± 43,5 (n = 27)	217,0 ± 55,8 (n = 6)	245,6 ± 62,6 (n = 8)
HDL-Cholesterin [mg/100 ml]	46,2 ± 12,5 (n = 9)	43,1 ± 14,1 (n = 3)	31,0 ± 7,6 ²⁾ (n = 3)
Aldosteron [pg/ml]	10,5 ± 1,9 (n = 5)	-	51,3 ± 33,7 ³⁾ (n = 11)
<u>Urin</u>			
Na ⁺ -Ausscheidung [mMol/die]	196,9 ± 62,1 (n = 12)	124,7 ± 55,3 ³⁾ (n = 8)	103,3 ± 85,9 ⁴⁾ (n = 11)
K ⁺ -Ausscheidung [mMol/die]	72,6 ± 23,3 (n = 12)	76,0 ± 44,7 (n = 8)	75,7 ± 48,6 (n = 11)
Aldosteron-Ausscheidung [µg/die]	12,8 ± 5,0 (n = 12)	10,3 ± 4,5 (n = 6)	20,6 ± 12,5 ³⁾ (n = 11)

1) p < 0,0005 gegenüber Kontrolle

2) p < 0,05 gegenüber Kontrolle

3) p < 0,01 gegenüber Kontrolle

4) p < 0,005 gegenüber Kontrolle

waren (vgl. Tabelle 21). Bei normaler K^+ - und Aldosteron-Exkretion durch die Niere war bei Patienten mit renaler Hypertonie die Na^+ -Ausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin signifikant vermindert (vgl. Tabelle 21).

Zusammenfassung: Bei Patienten mit renaler Hypertonie finden sich keine signifikanten Veränderungen der erythrocytären Transportraten und Elektrolyt-Gehalte.

Die erhöhte Plasma- K^+ -Konzentration bei renalen Hypertonikern dürfte Ausdruck der eingeschränkten Nierenfunktion sein. Die Daten hinsichtlich des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems und der Plasma-Lipide unterscheiden sich nicht signifikant von denen der Kontrollgruppe.

3.2.2. Phäochromocytom

Bei einem Patienten mit Phäochromocytom fand sich eine im Vergleich zur Kontrollgruppe sehr niedrige Na^+ - K^+ -Kotransport- und Na^+ - Li^+ -Gegentransport-Aktivität ($0,15$ bzw. $0,018 \mu\text{Mol} \times (\text{ml Erythrocyten} \times \text{h})^{-1}$). Ähnlich geringe Kotransportraten von unter $0,2 \mu\text{Mol} \times (\text{ml Erythrocyten} \times \text{h})^{-1}$ bzw. Gegentransportraten von unter $0,02 \mu\text{Mol} \times (\text{ml Erythrocyten} \times \text{h})^{-1}$ wiesen von den insgesamt 116 untersuchten Probanden nur vier bzw. eine weitere Person/en auf. Auch das Rb^+ -Leck war mit $0,077 \mu\text{Mol} \times (\text{ml Erythrocyten} \times \text{h})^{-1}$ auffallend klein. Das Na^+ -Leck lag mit $1,25 \mu\text{Mol} \times (\text{ml Erythrocyten} \times \text{h})^{-1}$ im Normbereich.

Der erythrocytäre Na^+ -Gehalt war mit $9,11 \mu\text{Mol} \times (\text{ml Erythrocyten})^{-1}$ relativ hoch - nur bei einer Kontrollperson fand sich ein vergleichbarer Wert ($9,13 \mu\text{Mol} \times (\text{ml Erythrocyten})^{-1}$). Der zelluläre K^+ -Gehalt und der MCHC waren unauffällig, ebenso wie die Plasma- Na^+ - und K^+ -Konzentration.

3.2.3. Primärer Hyperaldosteronismus

3.2.3.1. Prae-operative Untersuchungen

Bei 11 Patienten (drei Frauen + acht Männer) mit gesichertem

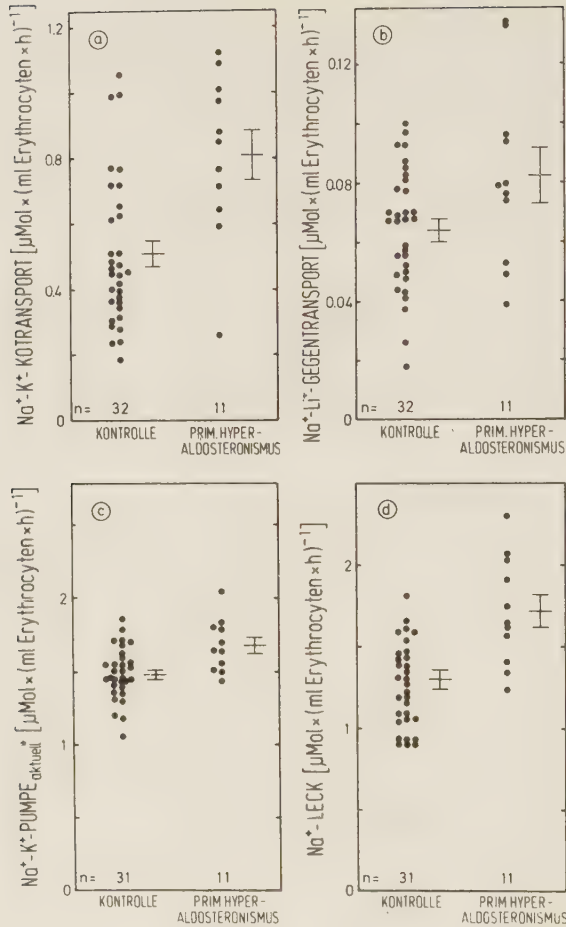


Abbildung 12 a-d:

Transportraten des $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ Kotransport- und $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ Gegentransportsystems, der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ Pumpe sowie des Na^+ Lecks bei Kontrollpersonen und Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus. Alle vier Transportsysteme waren bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus signifikant beschleunigt (vgl. Tabelle 20). Neben den Einzelmeßwerten sind die Mittelwerte $\pm$ S.E.M. eingezeichnet.

* Der Unterschied in der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ Pumprate war nach Korrektur der aktuell gemessenen Transportaktivität auf eine konstante intrazelluläre Na^+ Konzentration von 10 mMol/l Zell- H_2O nicht mehr signifikant (vgl. Tabelle 20).

primärem Hyperaldosteronismus war die $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransport- und $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransport-Aktivität sowie die aktuell gemessene $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumprate und der Na^+ -Leckfluß im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant gesteigert (Tabelle 20). Die Beschleunigung der aktuellen $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumprate war nach Korrektur auf eine konstante zelluläre Na^+ -Konzentration nicht mehr signifikant. Eine signifikante Veränderung des Rb^+ -Lecks fand sich nicht. Der erythrocytäre Na^+ -Gehalt war leicht vergrößert, während der K^+ -Gehalt signifikant vermindert und der MCHC signifikant erhöht waren (vgl. Tabelle 20).

Wie Abbildung 12a-d zeigt, bestehen zwischen der Kontrollgruppe und den Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus große Überlappungszonen für die Transportraten an dem $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransport- und $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransportsystem, der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe und dem Na^+ -Leck; d.h. auch bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus kommen neben hohen auch mittlere und niedrige Transportraten der verschiedenen Systeme vor.

Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus zeigten eine signifikante Verminderung der Plasma- K^+ -Konzentration (Tab. 21), während die Plasma- Na^+ -Konzentration unverändert war. Die Plasma-Renin-Aktivität in Ruhe und in Orthostase (vgl. 2.2.13) war signifikant erniedrigt und durch Furosemid nur gering stimulierbar bei gleichzeitig signifikant erhöhter Aldosteron-Konzentration im Plasma und Aldosteron-Exkretion im 24-Stunden-Sammelurin. Zusätzlich fand sich eine signifikant verminderte Na^+ -Ausscheidung und normale K^+ -Exkretion im 24-Stunden-Urin (Tabelle 21).

Im Vergleich zur Kontrollgruppe war bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus die Plasma-Cholesterin-Konzentration gering und die Plasma-Triglycerid-Konzentration signifikant erhöht, während die Plasma-HDL-Cholesterin-Konzentration im Plasma signifikant erniedrigt war (vgl. Tabelle 21).

3.2.3.2. Post-operative Untersuchungen

Bei zwei Patientinnen mit primärem Hyperaldosteronismus ergab sich die Gelegenheit zu prüfen, ob die gefundenen

Tabelle 22:
Erythrocytäre Transportraten bei zwei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus - prae- und post-operativ.

	PATIENT 1		%	PATIENT 2		%
	prae-op	post-op		prae-op	post-op	
Blutdruck [mmHg]	183/117	120/83		250/127	137/90	
Plasma-K ⁺ [mM]	3,00	4,45	(+ 45%)	4,30	5,61	(+ 31%)
Na ⁺ -K ⁺ -Kostransport	0,65	0,45	(- 31%)	0,71	0,49	(- 31%)
Na ⁺ -Li ⁺ -Gegentransport*	0,074	0,039	(- 47%)	0,076	0,029	(- 62%)
Na ⁺ -K ⁺ -Pumpe aktuell	1,70	1,32	(- 22%)	2,05	1,54	(- 25%)
Na ⁺ -K ⁺ -Pumpe, korrigiert*	1,55	1,25	(- 19%)	2,07	1,40	(- 32%)
Na ⁺ -Leck	2,07	1,37	(- 34%)	1,64	1,17	(- 39%)
Rb ⁺ -Leck	0,118	0,108	(- 9%)	0,160	0,118	(- 26%)

* Diese Werte sind auf eine Konzentration von 10 mM Na⁺ im Zellwasser korrigiert (vgl. Metnodik, Abschnitt 2.2.9.2.).

Alle Transportraten sind in [$\mu\text{Mol} \times (\text{ml Erythrocyten} \times \text{h})^{-1}$] angegeben.
Erläuterung siehe Text.

Transportveränderungen nach Entfernung des Aldosteron-produzierenden Nebennierenrindenadenoms reversibel sind. Tabelle 22 zeigt die prae-operativen Daten und die zwei bzw. vier Monate post-operationem erhobenen Befunde.

Der Blutdruck sank in beiden Fällen und kehrte in den Normbereich zurück. Die Plasma- K^+ -Konzentration stieg um 48% bzw. 31% an. Das bei der zweiten Patientin insgesamt erhöhte Plasma- K^+ erklärte sich aus einer bei ihr bestehenden Niereninsuffizienz im Stadium der kompensierten Retention, bei Zustand nach Nephrektomie vor 18 Jahren.

Die Na^+ - K^+ -Kotransportaktivität fiel in beiden Fällen um 31%, die Na^+ - Li^+ -Gegentransportrate sank um 47% bzw. 62% und die aktuelle Na^+ - K^+ -Pumprate nahm um 22% bzw. 25% ab. Für die auf eine konstante Na^+ -Konzentration im Zellwasser korrigierte Na^+ - K^+ -Pumprate fand sich ein post-operativer Abfall der Transportaktivität von 19% bzw. 32%. Auch der Na^+ -Leckfluß verminderte sich um 34% bzw. 39% und das Rb^+ -Leck wurde um 9% bzw. 26% kleiner (vgl. Tabelle 22).

Zusammenfassung: Bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus finden sich die gleichen Transportveränderungen wie bei Patienten mit essentieller Hypertonie, nämlich eine signifikante Beschleunigung des Na^+ - K^+ -Kotransportes, des Na^+ - Li^+ -Exchange und der aktuell gemessenen Na^+ - K^+ -Pumprate. Bei Conn-Syndrom ist zusätzlich das Na^+ -Leck signifikant vergrößert. Auch die Plasma-Triglycerid und Cholesterin-Konzentrationen sind bei essentiellen Hypertonikern und Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus höher als bei den normotensiven Kontrollpersonen, während das Plasma HDL-Cholesterin vermindert ist.

Die Befunde einer supprimierten Plasma-Renin-Aktivität bei gleichzeitig erhöhter Plasma-Aldosteron-Konzentration und renaler Aldosteron-Exkretion sind typisch für Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus.

Der Vergleich der prae- und post-operativen Transportmessungen zeigt, daß alle beobachteten Transportveränderungen bei

Conn-Syndrom voll reversibel sind. Dieser Befund belegt zugleich, daß die Aktivitäten des Na^+ - K^+ -Kotransport- und des Na^+ - Li^+ -Gegentransport-Systems nicht ausschließlich genetisch determiniert sind. Da die post-operative Normalisierung der Transportraten der verschiedenen Systeme von einer post-operativen Zunahme der Plasma- K^+ -Konzentration begleitet war, stellte sich die Frage, ob ein Zusammenhang zwischen dem Plasma- K^+ und den Aktivitäten der verschiedenen Transportsysteme besteht.

3.3. ERYTHROCYTÄRE TRANSPORTRATEN UND ELEKTROLYTGEHALTE BEI PATIENTEN MIT HYPOKALIÄMIE

Um der oben gestellten Frage weiter nachzugehen, wurden 7 Frauen und 2 Männer mit deutlicher - nicht Mineralokortikoidbedingter - Hypokaliämie unterschiedlicher Genese (Plasma- K^+ -Konzentration 2,4 bis 3,6 mM) untersucht. Die der Hypokaliämie jeweils zugrunde liegende Erkrankung ist aus Abschnitt 2.1.6 und Tabelle 7 ersichtlich. Als Kontrolle dienten Daten von 10 gesunden, normokaliämischen Frauen. Die Ergebnisse sind in Tabelle 23 zusammengefaßt.

Bei den hypokaliämischen Patienten war die Na^+ - K^+ -Kotransportaktivität leicht und die Na^+ - Li^+ -Exchangerate signifikant erhöht. Signifikant beschleunigt war auch die aktuell gemessene und die korrigierte Na^+ - K^+ -Pumprate sowie der Na^+ -Leckfluß. Das Rb^+ -Leck war nicht signifikant verändert. Nur geringe Unterschiede zwischen normo- und hypokaliämischen Probanden bestanden hinsichtlich des erythrocytären Na^+ - und K^+ -Gehaltes sowie des MCHC (Tabelle 23).

Erwartungsgemäß war bei unauffälliger Plasma- Na^+ -Konzentration die Plasma- K^+ -Konzentration signifikant vermindert.

Die signifikant gesteigerte basale Plasma-Renin-Aktivität bei den Patienten mit Hypokaliämie erklärte sich aus dem bei einigen Probanden durch Diuretika induzierten sekundären Hyperaldosteronismus und den bei zwei Patienten mit Bartter-

Tabelle 23:

Erythrocytäre Transportraten, Elektrolyt- und Hämoglobin-Gehalte sowie Plasma-Renin-Aktivitäten bei Kontrollpersonen und Patienten mit Hypokaliämie.

	KONTROLLE (n = 10)	HYPOKALIÄMIE (n = 9)
<u>Transportraten</u> [$\mu\text{Mol} \times (\text{ml Zellen} \times \text{h})^{-1}$]		
$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransport	0,52 $\pm$ 0,10	0,56 $\pm$ 0,20
$\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransport *	0,062 $\pm$ 0,019	0,106 $\pm$ 0,025 ¹⁾
$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe _{aktuell}	1,42 $\pm$ 0,11	1,78 $\pm$ 0,22 ¹⁾
$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe _{korrigiert} *	1,41 $\pm$ 0,20	1,70 $\pm$ 0,22 ²⁾
Na^+ -Leck	1,23 $\pm$ 0,23	1,49 $\pm$ 0,23 ³⁾
Rb^+ -Leck	0,108 $\pm$ 0,007	0,113 $\pm$ 0,029
<u>Kationen-Gehalte</u> [$\mu\text{Mol} \times (\text{ml Zellen})^{-1}$]		
Na^+ -Gehalt	7,00 $\pm$ 0,98	7,13 $\pm$ 1,31
K^+ -Gehalt	92,5 $\pm$ 5,0	91,9 $\pm$ 5,4
<u>Hämoglobin-Gehalt (MCHC)</u> [$\mu\text{Mol Hb}_4 \times (\text{ml Zellen})^{-1}$]		
	5,16 $\pm$ 0,13	5,18 $\pm$ 0,18
<u>Plasma</u>		
Na^+ [mM]	140,8 $\pm$ 1,2	138,2 $\pm$ 4,0
K^+ [mM]	4,30 $\pm$ 0,33	3,15 $\pm$ 0,46 ¹⁾
<u>Renin-Aktivität</u> [ng $\times$ (ml $\times$ h) ⁻¹]		
Basal	1,94 $\pm$ 0,90	10,80 $\pm$ 12,60 ³⁾

Die Patienten-Gruppe setzt sich zusammen aus 7 Frauen und 2 Männern.
Die Kontrollgruppe umfaßt 10 gesunde Frauen.

* Diese Werte sind auf eine Konzentration von 10 mM Na^+ im Zellwasser korrigiert (vgl. Methodik, Abschnitt 2.2.9.2.).

1) p < 0,0005 gegenüber Kontrolle

2) p < 0,01 gegenüber Kontrolle

3) p < 0,05 gegenüber Kontrolle

Mittelwerte $\pm$ 1 Standardabweichung

Syndrom gefundenen stark erhöhten Werten (10,5 bzw. 16,3 ng x (ml Plasma x h)⁻¹).

Zusammenfassung: Eine Hypokaliämie geht, unabhängig von ihrer Ursache, mit einer Aktivitätszunahme des Na⁺-K⁺-Kotransport- und des Na⁺-Li⁺-Gegentransport-Systems sowie der Na⁺-K⁺-Pumpe einher und führt zu einer Vergrößerung des Na⁺-Lecks. Bei Patienten mit Hypokaliämie finden sich somit die gleichen Transportveränderungen wie bei Conn-Syndrom und bei essentieller Hypertonie.

3.3.1. Bartter-Syndrom

Als Ursache des Bartter-Syndroms wird ein Defekt des Na⁺-K⁺-Kotransportsystems des dicken, aufsteigenden Schenkels der Henle'schen Schleife diskutiert (136). Da ein solcher Defekt, wäre er generalisiert, sich auch am Kotransportsystem der Erythrocyten manifestieren müßte, werden an dieser Stelle die Daten der beiden Patienten mit Bartter-Syndrom aus der Hypokaliämie-Gruppe in Tabelle 24 nochmals getrennt aufgeführt. Die Interpretation der Ergebnisse war bei Patient 1 allerdings dadurch eingeschränkt, daß bei ihm bereits mehrere Wochen vor der Untersuchung eine Therapie mit K⁺ und Aldosteronantagonisten (Spironolacton) eingeleitet worden war.

Bei beiden Patienten fand sich neben einer deutlichen Erhöhung der Na⁺-K⁺-Kotransport- und Na⁺-Li⁺-Gegentransport-Aktivität ein mäßig vergrößertes Na⁺-Leck und ein relativ hoher erythrocytärer Na⁺-Gehalt (Tabelle 24, Kontrollwerte in Tabelle 11 und 21). Zusätzlich bestand eine ausgeprägte Hypokaliämie und eine stark erhöhte basale Plasma-Renin-Aktivität.

Die aktuell gemessene Na⁺-K⁺-Pumprate war nur bei Patient 2 erhöht, während sie bei Patient 1 im Normbereich lag. Nach Korrektur der Na⁺-K⁺-Pumprate auf eine konstante intrazelluläre Na⁺-Konzentration von 10 mMol/l Zell-H₂O sind die Werte für beide Patienten unauffällig. Der erythrocytäre K⁺-Gehalt

Tabelle 24:

Erythrocytäre Transportraten, Elektrolyt- und Hämoglobin-Gehalte sowie Plasma-Renin-Aktivitäten bei zwei Patienten mit Bartter-Syndrom.

	PATIENT 1 K.H. weiblich	PATIENT 2 M.K. männlich
<u>Transportraten</u>		
[$\mu\text{Mol} \times (\text{ml Zellen} \times \text{h})^{-1}$]		
$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransport	0,83	0,87
$\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransport *	0,087	0,120
$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ Pumpe _{aktuell}	1,48	1,81
$\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe _{korrigiert} *	1,33	1,50
Na^+ -Leck	1,53	1,35
Rb^+ -Leck	0,105	0,128
<u>Kationen-Gehalte</u>		
[$\mu\text{Mol} \times (\text{ml Zellen})^{-1}$]		
Na^+ -Gehalt	8,41	9,23
K^+ -Gehalt	95,0	82,4
<u>Hämoglobin-Gehalt (MCHC)</u>	5,08	5,46
[$\mu\text{Mol Hb}_4 \times (\text{ml Zellen})^{-1}$]		
<u>Plasma</u>		
Na^+ [mM]	138,0	134,0
K^+ [mM]	3,33	2,85
<u>Renin-Aktivität</u>		
[$\text{ng} \times (\text{ml} \times \text{h})^{-1}$]		
Basal	16,33	10,50

Vergleichswerte gesunder Probanden sind in Tabellen 11 und 23 aufgeführt. Erläuterungen siehe Text.

* Diese Werte sind auf eine Konzentration von 10 mM Na^+ im Zellwasser korrigiert (vgl. Methodik, Abschnitt 2.2.9.2.).

war bei Patient 2 deutlich vermindert, der Rb^+ -Leckfluß und der MCHC waren erhöht. Bei Patient 1 dagegen lagen das Rb^+ -Leck, der K^+ -Gehalt und der MCHC im Normbereich (vgl. Tabelle 24 und 11).

Zusammenfassung: Die Erythrocyten der Patienten mit Bartter-Syndrom weisen ein $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransportsystem auf. Die beobachteten Transportveränderungen, nämlich Beschleunigung des $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransportes, des $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Exchange und des Na^+ -Leckflusses stimmen mit den Befunden bei Patienten mit Hypokaliämie im Rahmen eines Conn-Syndroms, bei Anorexia Nervosa, bei psychogenem Erbrechen und bei Diuretika-Abusus überein.

Eine Erhöhung der aktuellen $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumprate, des Rb^+ -Leckflusses und des MCHC sowie eine Verminderung des erythrocytären K^+ -Gehaltes ist nur bei dem Patienten 2, der im Unterschied zu Patient 1 nicht mit K^+ und Spironolacton therapiert wurde, nachweisbar.

Die hier gefundene stark erhöhte basale Plasma-Renin-Aktivität ist für Patienten mit Bartter-Syndrom typisch.

3.3.2. Orale K^+ -Belastung

Weitere Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen dem K^+ -Haushalt und den erythrocytären Transportraten ergaben sich aus Versuchen, in denen 16 gesunde, männliche Probanden zusätzlich zu ihrer normalen Diät für sechs Tage 200 mVal K^+ pro die erhielten. Vor und nach fünf Tagen der K^+ -Belastung wurden die erythrocytären Transportraten und Elektrolyt-Gehalte bestimmt.

Während der gesamten Versuchsdauer sowie ein und zwei Tage vor Beginn der K^+ -Belastung wurde täglich die Na^+ -, K^+ - und Aldosteron-Ausscheidung im 24-Stunden-Sammelurin sowie das Urinvolumen bestimmt. Wie Abbildung 13 zeigt, stieg die K^+ -Ausscheidung von ca. 70 mMol/die am ersten Tag der K^+ -Belastung auf ca. 150 mMol/die und pendelte sich in den folgenden Tagen bei ca. 220 mMol/die ein. Die Na^+ -Ausscheidung überschritt nur am ersten Tag der K^+ -Belastung den

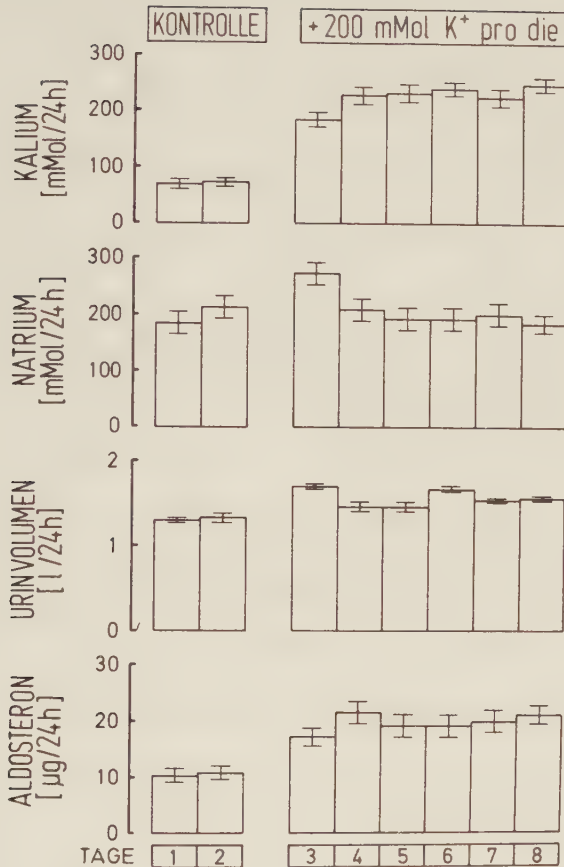


Abbildung 13:

Renale K⁺-, Na⁺- und Aldosteron-Ausscheidung sowie Urinvolumen bei 16 gesunden Männern vor und während einer oralen K⁺-Belastung mit 200 mMol K⁺ die.

Ausgangswert und lag im weiteren Verlauf mit ca. 200 mMol/die im Bereich der Ausgangswerte. Das Urinvolumen von ursprünglich ca. 1300 ml/die stieg am ersten Tag der K^+ -Belastung auf ca. 1600 ml/die und schwankte an den folgenden Versuchstagen um ca. 1500 ml/die. Die renale Aldosteron-Exkretion nahm am ersten Tag der K^+ -Belastung von ca. 10 auf ca. 15 $\mu\text{g}/\text{die}$ zu und stellte sich im weiteren Verlauf auf ca. 20 $\mu\text{g}/\text{die}$ ein (vgl. Abbildung 13).

Für das $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransportsystem fand sich eine geringe Aktivitätsabnahme (4%) und die $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Exchangerate war nach fünftägiger K^+ -Belastung leicht, aber signifikant um 6% vermindert. Die aktuell gemessene und die auf eine konstante Na^+ -Konzentration im Zellwasser korrigierte $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumprate stieg signifikant an (7 bzw. 6%), bei gleichzeitiger Zunahme des Na^+ -Leckflusses (+ 11%, n.s.). Auch das Rb^+ -Leck zeigte eine geringe Vergrößerung (+ 7%) (vgl. Tabelle 25).

Nach fünftägiger K^+ -Belastung war der erythrocytäre Na^+ -Gehalt signifikant und der K^+ -Gehalt gering erhöht, der MCHC dementsprechend leicht vermindert.

Erwartungsgemäß nahm die Plasma- K^+ -Konzentration unter K^+ -Belastung signifikant zu, während die gesteigerte K^+ -Zufuhr das Plasma- Na^+ unbeeinflusst ließ (Tabelle 25).

Unter den Versuchsbedingungen stiegen die Plasma-Bicarbonat-Konzentration signifikant und der Blut pH-Wert tendenziell an (Tabelle 25).

Am Ende der K^+ -Belastung waren die Plasma-Renin-Aktivität und die Plasma-Aldosteron-Konzentration signifikant erhöht und der systolische und diastolische Blutdruck signifikant abgefallen (vgl. Tabelle 25).

Zusammenfassung: Durch die Bestimmung der Na^+ -, K^+ - und Aldosteron-Ausscheidung im 24-Stunden-Urin sowie des Urinvolumens wurde die Einhaltung der Versuchsbedingungen kontrolliert. Die Zunahme der K^+ -Exkretion von 70 auf 220 mMol/die zeigt, daß der größte Teil des zugeführten K^+ wieder über die Nieren ausgeschieden wurde.

Die erhöhte K^+ -Zufuhr bedingt einen Anstieg der Plasma- K^+ -Konzentration und gleichzeitig einen geringen Abfall der Na^+-K^+ -Kotransport- und Na^+-Li^+ -Gegentransport-Aktivität. Diese Beobachtung steht in Einklang mit dem zuvor erhobenen Befund, daß bei Patienten mit Hypokaliämie die Umsatzraten dieser beiden Transportsysteme erhöht sind.

Die Zunahme der Na^+-K^+ -Pumprate unter K^+ -Belastung könnte mit der Vergrößerung des Na^+ -Lecks und der Erhöhung des erythrocytären Na^+ -Gehaltes in Zusammenhang stehen.

3.4. BEZIEHUNGEN ZWISCHEN DER PLASMA- K^+ -KONZENTRATION UND DEN ERYTHROCYTÄREN TRANSPORTATEN UND ELEKTROLYT-GEHALTEN

Die Ergebnisse der prae- und post-operativen Untersuchungen an Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus wiesen, ebenso wie die Daten der hypokaliämischen Patienten und die Befunde aus den K^+ -Belastungsversuchen darauf hin, daß zwischen der Plasma- K^+ -Konzentration und den verschiedenen Kationen-Transportsystemen des Erythrocyten Beziehungen bestehen. Um diesen Zusammenhängen weiter nachzugehen, wurden die Daten aller 116 untersuchten Probanden nochmals hinsichtlich der Plasma- K^+ -Konzentration analysiert.

Es ergaben sich dabei tatsächlich signifikant negative Korrelationen zwischen der Plasma- K^+ -Konzentration und der Na^+-K^+ -Pumprate, der Na^+-K^+ -Kotransport- und Na^+-Li^+ -Gegentransport-Aktivität sowie dem Na^+ -Leckfluß (vgl. Tabelle 26 und Abbildung 14a-d). Zusätzlich fand sich eine signifikant positive Beziehung zwischen dem Na^+ -Leckfluß und der Na^+-K^+ -Pumprate (Abbildung 15). Der K^+ -Gehalt der Erythrocyten nahm mit steigender Na^+-K^+ -Kotransport- und Na^+-Li^+ -Gegentransport-Aktivität ab (vgl. Tabelle 26).

Der zelluläre K^+ -Gehalt war signifikant negativ mit dem Na^+ -Gehalt der Erythrocyten und dem MCHC korreliert (vgl. Tabelle 26 und Abbildung 16a und b). Darüber hinaus fand sich eine signifikant positive Korrelation zwischen dem

Tabelle 26:

Korrelationen zwischen den erythrocytären Transportraten, Elektrolyt- und Hämoglobin-Gehalten und dem Plasma-K⁺, dem Zell-K⁺ - und Na⁺ -Gehalt sowie dem MCHC.

	Na ⁺ - K ⁺ - PUMPE akt.	Na ⁺ - K ⁺ - KOTRANSPORT	Na ⁺ - Li ⁺ - GEGEN- TRANSPORT	Na ⁺ - LECK	Na ⁺ - GEHALT	K ⁺ - GEHALT	MCHC
Plasma-K ⁺	⊖ r = 0,316 p < 0,001 (n = 110)	⊖ r = 0,264 p < 0,01 (n = 116)	⊖ r = 0,275 p < 0,01 (n = 116)	⊖ r = 0,287 p < 0,01 (n = 112)	- r = 0,150 n.s. (n = 113)	⊕ r = 0,304 p < 0,001 (n = 116)	⊖ r = 0,214 p < 0,05 (n = 113)
K ⁺ -Gehalt	- r = 0,038 n.s. (n = 111)	⊖ r = 0,574 p < 0,001 (n = 115)	⊖ r = 0,320 p < 0,001 (n = 116)	- r = 0,181 n.s. (n = 112)	⊖ r = 0,218 p < 0,05 (n = 113)	- - -	- - -
Na ⁺ -Gehalt	⊖ r = 0,271 p < 0,01 (n = 110)	- r = 0,008 n.s. (n = 113)	- r = 0,100 n.s. (n = 114)	+ r = 0,020 n.s. (n = 111)	- - -	- - -	- - -
MCHC	⊕ r = 0,229 p < 0,01 (n = 111)	⊕ r = 0,633 p < 0,001 (n = 115)	⊕ r = 0,287 p < 0,01 (n = 115)	⊕ r = 0,248 p < 0,01 (n = 112)	- r = 0,061 n.s. (n = 114)	⊖ r = 0,502 p < 0,001 (n = 116)	- - -

⊕ / ⊖ = positive bzw. negative Korrelation; r = Korrelationskoeffizient; p = Signifikanzniveau;
n.s. = nicht signifikant.

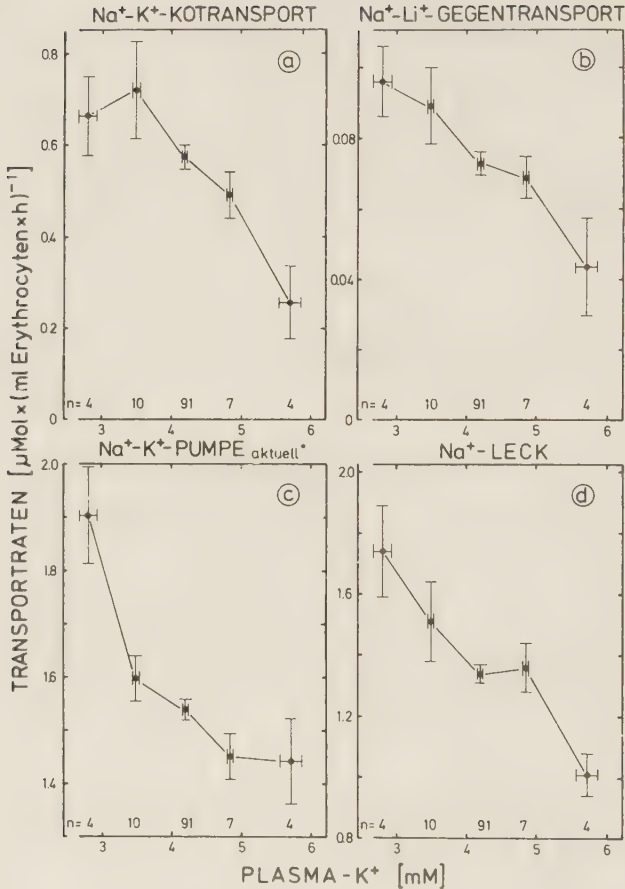


Abbildung 14 a-d:

Beziehungen zwischen der Plasma- K^+ -Konzentration und den Na^+ -Transportsystemen des Erythrocyten. Die Probanden wurden analog dem in der Legende zu Abbildung 4 beschriebenen Prinzip in fünf Gruppen mit steigender Plasma- K^+ -Konzentration unterteilt. Eingezeichnet sind Mittelwerte ± 1 S.E.M.. Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten anhand der einzelnen Wertepaare ergab signifikant negative Beziehungen zum Plasma- K^+ für jedes der vier Transportsysteme (vgl. Tabelle 26).

* Die aktuell gemessene Na^+-K^+ -Pumprate wird von der interindividuell unterschiedlichen intrazellulären Na^+ -Konzentration beeinflusst (vgl. 2.2.9.2.).

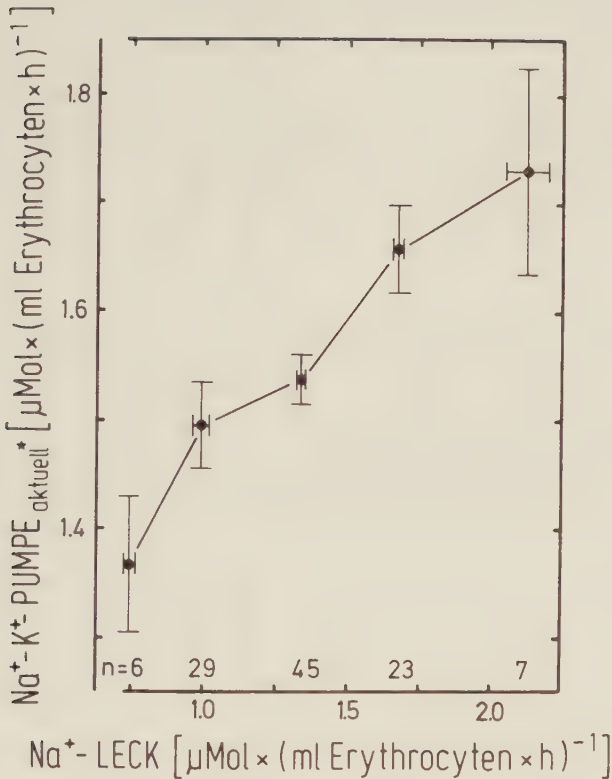


Abbildung 15:

Beziehungen zwischen Na⁺-Leckfluß und Na⁺-K⁺-Pumprate. Die Probanden wurden analog dem in der Abbildung 4 beschriebenen Prinzip in fünf Gruppen mit zunehmendem Na⁺-Leckfluß unterteilt. Eingezeichnet sind Mittelwerte ± 1 S.E.M.. Die Berechnung des Korrelationskoeffizienten anhand der einzelnen Wertepaare ergab eine signifikant positive Beziehung (p < 0,001).

* Die aktuell gemessene Na⁺-K⁺-Pumprate wird von der interindividuell unterschiedlichen intrazellulären Na⁺-Konzentration beeinflusst (vgl. 2.2.9.1.).

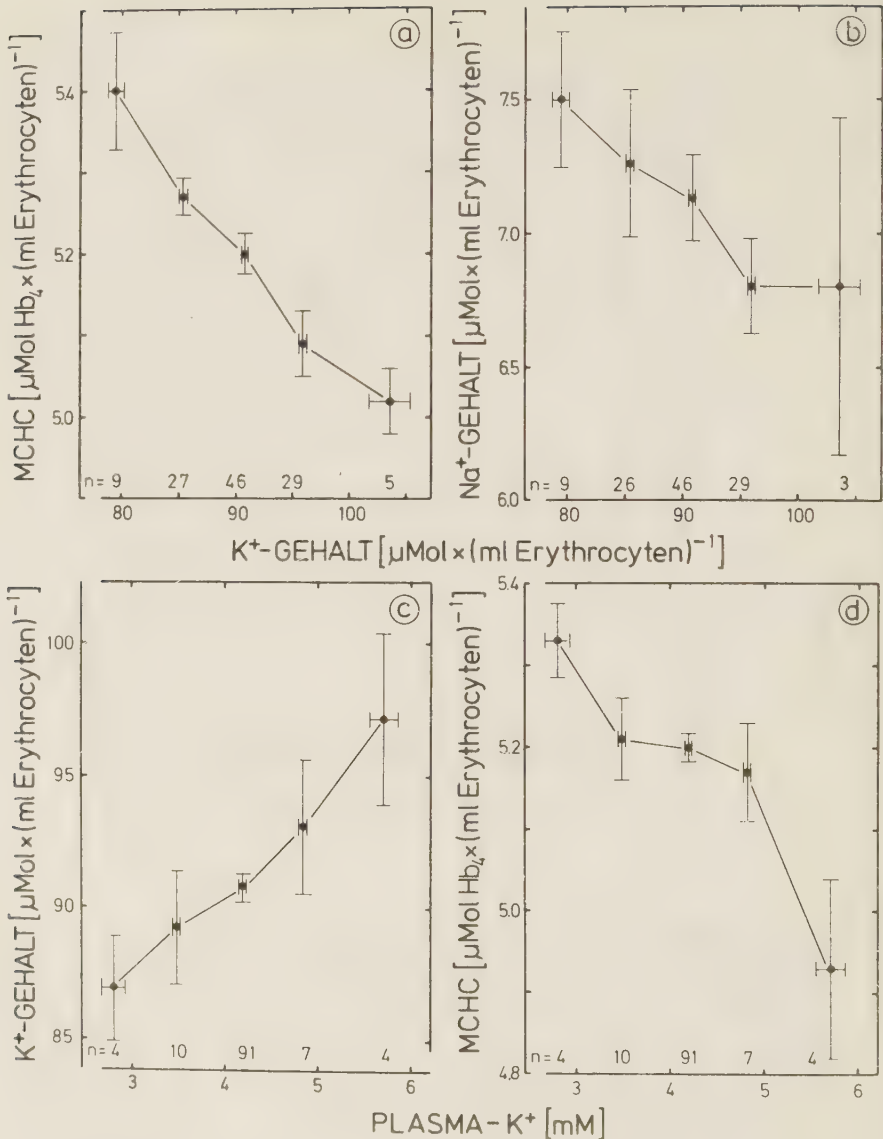


Abbildung 16 a-d:

Beziehungen zwischen erythrocytärem K⁺- und Hämoglobin- bzw. Na⁺-Gehalt (a und b) sowie zwischen Plasma-K⁺ und erythrocytärem K⁺- und Hämoglobin-Gehalt (c und d). Die Probanden wurden analog dem in der Legende zu Abbildung 4 beschriebenen Prinzip in fünf Gruppen mit steigendem Zell-K⁺-Gehalt bzw. Plasma-K⁺ unterteilt. Eingezeichnet sind Mittelwerte ± 1 S.E.M.. Die Berechnung der Korrelationskoeffizienten anhand der einzelnen Wertepaare ergab signifikante Beziehungen (vgl. auch Tabelle 26).

Plasma- K^+ und dem erythrocytären K^+ -Gehalt sowie eine signifikant negative Beziehung zwischen der Plasma- K^+ -Konzentration und dem MCHC (vgl. Tabelle 26, Abbildung 16c und d).

Die Na^+-K^+ -Pumprate wies eine signifikant negative Beziehung zum erythrocytären Na^+ -Gehalt auf (vgl. Tabelle 26). Zwischen dem Na^+ -Gehalt der Erythrocyten und dem Na^+-K^+ -Kotransport, dem Na^+-Li^+ -Exchange, dem Na^+ -Leckfluß sowie dem MCHC bestanden keine signifikanten Korrelationen (vgl. Tabelle 26).

Zusammenfassung: Eine Analyse der Daten aller 116 Probanden ergibt, daß bei sinkender Plasma- K^+ -Konzentration ganz generell die Aktivitäten der Na^+-K^+ -Pumpe, des Na^+-K^+ -Kotransport- und Na^+-Li^+ -Gegentransport-Systems sowie die Größe des Na^+ -Lecks zunehmen. Umgekehrt sinken bei erhöhtem Plasma- K^+ die Transportraten ab (vgl. Abschnitt 3.3.2. Orale K^+ -Belastung).

Den vorliegenden Daten zufolge nimmt der erythrocytäre K^+ -Gehalt mit sinkender Plasma- K^+ -Konzentration ab; je niedriger der K^+ -Gehalt der Zellen ist, desto höher sind Na^+ -Gehalt und MCHC der Erythrocyten. Diese Befunde lassen sich wie folgt interpretieren: Unter hypokaliämischen Bedingungen kommt es zu einem Verlust der Zellen an K^+ und Wasser, der nur partiell durch eine Zunahme des Na^+ -Gehaltes kompensiert wird. Es resultiert eine Abnahme des Zellvolumens und damit ein Anstieg des MCHC. Der K^+ -Verlust ist möglicherweise bedingt durch eine Aktivierung des K^+ -Auswärtstransportes am Na^+-K^+ -Kotransportsystem, der bei erniedrigter Plasma- K^+ -Konzentration nicht vollständig durch die Na^+-K^+ -Pumpe ausgeglichen werden kann.

Die signifikant negative Beziehung zwischen dem erythrocytären Na^+ -Gehalt und der Na^+-K^+ -Pumprate, gemessen als Ouabainsensitive Rb^+ -Aufnahme, dürfte auf einer Abnahme des K^+-Rb^+ -Exchange an der Na^+-K^+ -Pumpe bei steigendem Zell-Natrium beruhen (vgl. 2.2.5.). Die positive Korrelation zwischen Na^+ -Leckfluß und Na^+-K^+ -Pumprate weist auf eine Aktivierung der Na^+-K^+ -Pumpe bei Erhöhung des Na^+ -Einstroms via Na^+ -Leck hin.

4. DISKUSSION

=====

4.1. SIND ERYTHROCYTÄRE Na^+ -TRANSPORTSYSTEME UND ELEKTROLYT- GEHALTE BEI PATIENTEN MIT ESSENTIELLER HYPERTONIE CHARAKTERISTISCH VERÄNDERT?

In den Jahren 1979 und 1980 berichteten Garay et al. (90,93) und Canessa et al. (35), daß an Erythrocyten von Patienten mit essentieller Hypertonie die Aktivität des Na^+ - K^+ -Kotransportsystems gegenüber Normotonikern auf die Hälfte bis ein Drittel vermindert und die Aktivität des Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems auf das Doppelte erhöht ist. Ähnliche Transportveränderungen fanden die Autoren auch bei normotensiven Nachkommen hypertensiver Eltern. Zwischen den Daten der hypertensiven und normotensiven Probanden ohne familiäre Bluthochdruckbelastung bestand nur eine ganz geringe Überlappung. Bei Patienten mit renaler Hypertonie waren die Transportraten unverändert. Diese Befunde legten die Schlußfolgerungen nahe, daß beide Transportsysteme spezifische, genetisch determinierte Marker für die essentielle Hypertonie seien, und daß eine Bestimmung ihrer Aktivität diagnostische und differentialdiagnostische Rückschlüsse erlaubten. Sie regten auch die Diskussion um die mögliche Rolle einer Störung des zellulären Na^+ -Haushaltes in der Pathogenese der essentiellen Hypertonie an (vgl. auch Einleitung, Abschnitt 1.3. und 1.4.). In späteren Untersuchungen anderer Autoren ergaben sich jedoch zum Teil ganz widersprüchliche Ergebnisse (s.u.).

In der vorliegenden Studie war die Na^+ - K^+ -Kotransport- und Na^+ - Li^+ -Gegentransport-Aktivität bei essentiell hypertensiven Patienten signifikant erhöht (vgl. 3.1.1., Tabelle 11). Übereinstimmende Befunde anderer Arbeitsgruppen liegen sowohl für das Kotransportsystem (1,195,196,197,201,207) als auch für das Na^+ - Li -Gegentransportsystem (1,22,32,35,36,43, 45,100,126,144,161,195,206,218,227,232) vor. Demgegenüber

fanden Garay und Mitarbeiter (s.o.), aber auch andere Autoren eine Verminderung der Kotransportrate bei Patienten mit essentieller Hypertonie (45,46,88,89,90,93,94,101,157,176). Darüber hinaus waren in einigen Studien die Transportaktivitäten beider Systeme bei Normotonikern und Hypertonikern nicht signifikant verschieden (6,65,74,190,200,212,218,224). Auch die ursprünglich beschriebene relativ scharfe Trennung zwischen den Transportraten normotensiver und essentiell hypertensiver Probanden war in keiner der späteren Untersuchungen reproduzierbar, es fanden sich vielmehr breite Überlappungszonen, die in der vorliegenden Studie nahezu 100% für das Kotransportsystem und ca. 75% für das Gegentransportsystem betrugen (vgl. 3.1.1., Abbildung 6a und b). Dementsprechend eignet sich eine Bestimmung der Aktivität der beiden Transportsysteme nicht als diagnostisches Kriterium für die essentielle Hypertonie.

Die Ursache für die diskrepanten Befunde verschiedener Arbeitsgruppen ist unklar. Unterschiedliche Methoden zur Bestimmung der Kotransport- und Gegentransport-Aktivität können die Widersprüche nicht erklären, da auch bei Verwendung gleicher oder ähnlicher Techniken gegensätzliche Ergebnisse gefunden wurden (vgl. Tabelle 27). Darüber hinaus wurde für beide Systeme eine gute Korrelation zwischen den mit unterschiedlichen Methoden ermittelten Transportraten gezeigt (vgl. Anhang, Abschnitt 6.2 und 6.3.). Die Befunde legen somit die Schlußfolgerung nahe, daß die von den verschiedenen Autoren untersuchten Populationen der Normotoniker und essentiellen Hypertoniker hinsichtlich der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Kotransport- und $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -Gegentransport-Aktivität der Erythrocyten heterogen sind. Als Ursachen werden Rassenunterschiede, Unterschiede im Schweregrad der Erkrankung und unterschiedliche Umweltbedingungen (wie z.B. Ernährungsgeohnheiten) diskutiert (vgl. auch Abschnitt 4.2.).

In der vorliegenden Studie wurde die Verteilung der Kotransport- und Gegentransportraten innerhalb der Gruppen der normotensiven und essentiell hypertensiven Probanden mit Hilfe der Probit-Transformation analysiert. Bezüglich des

Tabelle 27:

Na^+ - K^+ -Kotransport- und Na^+ - Li^+ -Gegentransport-Aktivität bei Patienten mit essentieller Hypertonie unter Verwendung verschiedener Meßmethoden.

Na^+ - K^+ -KOTRANSPORT	VERWENDETE METHODEN		Na^+ - Li^+ -GEGENTRANSPORT	VERWENDETE METHODEN	
Transportaktivität bei essentieller Hypertonie	K^+ - (Rb^+) - oder Na^+ -Einwärts-transport (Referenz)	Na^+ - oder K^+ -Auswärts-transport (Referenz)	Transportaktivität bei essentieller Hypertonie	Li^+ -Einwärts-transport (Referenz)	Li^+ -Auswärts-transport (Referenz)
<u>Erhöht</u>	196, 197, 201 Vorliegende Studie (vgl. auch Ref. 19, 20 und 58)	1, 195, 207	<u>Erhöht</u>	Vorliegende Studie (vgl. auch Ref. 19, 20 und 58)	1, 22, 32, 35, 36, 43, 45, 100, 126, 144, 161, 195, 206, 218, 227, 232
<u>Unverändert</u>	65, 224	74, 190, 200, 212, 218, 224	<u>Unverändert</u>	65	6, 74, 190, 224
<u>Vermindert</u>	-	45, 46, 88, 89, 90, 93, 94, 101, 157, 176	<u>Vermindert</u>	-	-

Kotransportsystems ließen sich bei den Normotonikern und den Hypertonikern jeweils zwei Untergruppen A und B abgrenzen, wobei in Untergruppe B die Kotransportrate im Mittel auf das Doppelte erhöht war (vgl. 3.1.2.2., Abbildung 7a und b und Tabelle 13). Somit scheint für Normotoniker und Hypertoniker ein ähnliches, zweigipfeliges Verteilungsmuster der Kotransportraten zu bestehen. Die reziproke Verteilung der Kontrollpersonen und essentiell hypertensiven Patienten auf die Untergruppen A und B - mit Überwiegen der Untergruppe B bei hypertensiven bzw. der Untergruppe A bei normotensiven Probanden (74% bzw. 69%, vgl. 3.1.2.2., Tabelle 13) - ist für die signifikante Erhöhung der Kotransportaktivität in der Gesamtgruppe essentiell hypertensiver Patienten verantwortlich.

Hinsichtlich des Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems konnten mittels der Probit-Transformation bei Patienten mit essentieller Hypertonie ebenfalls zwei Untergruppen A und B mit niedrigen bzw. hohen Exchangeraten unterschieden werden (vgl. 3.1.2.2., Abbildung 7d). Dabei entfielen 58% der Patienten auf Untergruppe A und 42% auf Untergruppe B (vgl. 3.1.2.2., Tabelle 14). Für die Kontrollgruppe fand sich dagegen eine einheitliche Gaus'sche Normalverteilung (vgl. 3.1.2.2., Abbildung 7c). Während die Na^+ - Li^+ -Gegentransportraten bei Kontrollpersonen und Patienten der Untergruppe A sehr ähnlich waren, wiesen die Hypertoniker der Untergruppe B gegenüber Kontrolle und Untergruppe A signifikant um 80% erhöhte Exchangeraten auf (vgl. 3.1.2.2., Tabelle 14). Die signifikante Beschleunigung des Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems in der Gesamtgruppe essentiell hypertensiver Patienten scheint somit vorwiegend auf den erhöhten Transportraten der Untergruppe B zu beruhen.

Clegg et al. (43) beschrieben eine ähnliche bimodale Verteilung der Exchangeraten bei essentiell hypertensiven Patienten. Andere Autoren beobachteten auch bei normotensiven Probanden eine doppelgipfelige Verteilung der Na^+ - Li^+ -Gegentransportraten (165,208). Bei Patienten mit affektiven

Psychosen wurde sogar eine trimodale Verteilung der $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Exchangeaktivität gefunden (164).

Die hier erhobenen Befunde lassen sich dahingehend interpretieren, daß jeweils zwei Varianten^{*)} des $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransport- und $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransportsystems mit niedrigen bzw. hohen Transportaktivitäten existieren, die um die unterschiedlichen Mittelwerte statistisch verteilt sind. Beide Varianten des Kotransportsystems sind sowohl bei Normotonikern als auch bei Hypertonikern anzutreffen, wenngleich die essentielle Hypertonie gehäuft mit erhöhten Kotransportraten (Variante B) assoziiert ist. Demgegenüber findet sich die Variante B des $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransportsystems in der vorliegenden Untersuchung ausschließlich bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Für diese Untergruppe B, die 42% der Hypertoniker umfaßt, könnte die $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransportrate von diagnostischem Interesse sein. Denn aus Daten von Morgan et al. (161) geht hervor, daß in dieser Untergruppe möglicherweise ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Bluthochdruck-Komplikationen besteht. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist bisher jedoch nicht ausreichend gesichert. Einschränkung muß darauf hingewiesen werden, daß Befunden anderer Autoren zufolge auch bei einem Teil der normotensiven Probanden Variante B des $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransportsystems vorliegt (s.o., 165,208). Eine Bestimmung der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransportrate zusätzlich zur Messung der $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransportaktivität bringt keine zusätzliche Information, da alle Patienten mit Variante B des Gegentransportsystems auch Variante B des Kotransportsystems aufwiesen.

Diese Ergebnisse werfen eine Reihe von Fragen auf: Haben Normotoniker mit erhöhter Kotransport- oder Gegentransportrate (Variante B) ein größeres Risiko, eine essentielle Hypertonie zu entwickeln? Ist die Zugehörigkeit zu Untergruppe A oder B genetisch determiniert? Ist ein Wechsel

*) Mit dem Begriff "Variante" wird hier die Zuordnung zu einer hohen bzw. niedrigen Aktivität der beiden Transportsysteme am Erythrocyten beschrieben. Die Begriffe "Untergruppe" oder "Population" beziehen sich auf Personen, die Träger der einen oder der anderen Variante sind.

zwischen diesen Untergruppen möglich und welche Faktoren können dabei eine Rolle spielen? In diesem Zusammenhang sei bereits an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß Untergruppe B des Kotransport- und Gegentransportsystems einen hohen Anteil an Probanden mit familiärer Bluthochdruckbelastung aufwies (50 - 80%, vgl. 3.1.2.2., Tabellen 13 und 14). Variante B des Gegentransportsystems war darüber hinaus mit besonders ausgeprägten Veränderungen der Plasma-Lipid-Zusammensetzung assoziiert (vgl. 3.1.2.2., Tabelle 14). Auf diese Befunde wird in Kapitel 4.2. und 4.5. noch näher eingegangen.

Bei Patienten mit labiler Hypertonie waren die Na^+ - K^+ -Kotransport- und Na^+ - Li^+ -Gegentransport-Aktivitäten nur gering gegenüber der Kontrollgruppe erhöht (vgl. 3.1.1., Tabelle 11). Für den Na^+ - Li^+ -Exchange wurde ein ähnlicher Befund von Trevisan et al. (206) an Patienten mit Grenzwerthypertonie erhoben. Ob labile Hypertoniker mit hohen Transportaktivitäten gegenüber Patienten mit niedrigen Transportraten ein erhöhtes Risiko für die spätere Entwicklung einer manifesten essentiellen Hypertonie haben, ist noch Gegenstand der Forschung.

Die auf eine konstante intrazelluläre Na^+ -Konzentration korrigierte Na^+ - K^+ -Pumprate war in Übereinstimmung mit Befunden anderer Autoren (45,101,207) bei Patienten mit essentieller Hypertonie nicht signifikant verändert (vgl. 3.1.2.1., Tabelle 12). Demgegenüber fanden einige Arbeitsgruppen signifikant erhöhte Na^+ - K^+ -Pumpraten (196,197,201, 231). Dabei wurde die gemessene Na^+ - K^+ -Pumprate jedoch nicht auf eine konstante intrazelluläre Na^+ -Konzentration korrigiert. Da die aktuelle Na^+ - K^+ -Pumprate auch in der vorliegenden Studie bei den essentiellen Hypertonikern signifikant beschleunigt war (vgl. 3.1.1., Tabelle 11), könnte die Diskrepanz auf den Einfluß der interindividuell unterschiedlichen Na^+ -Konzentrationen zurückzuführen sein.

Der Vergleich des Na^+ - und Rb^+ -Lecks der Erythrocyten ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen Normotonikern und essentiell hypertensiven Patienten (vgl. 3.1.1., Tabelle 11).

Der Befund steht in Einklang mit Ergebnissen anderer Autoren, die das Na^+ - bzw. K^+ -Leck ebenfalls als Ouabain- und Furosemid-resistenten Na^+ - bzw. K^+ - (Rb^+)-Ausstrom definieren (45,77,89,196,197,212). Die von verschiedenen Arbeitsgruppen an Erythrocyten hypertensiver Patienten beobachtete Erhöhung des $^{22}\text{Na}^+$ -Influx und/oder Efflux (76,81,147,152, 153,219,220) bzw. des Ouabain-resistenten Netto- Na^+ -Einstroms (23) läßt eine differenzierte Aussage über das Na^+ -Leck nicht zu, da die verwendeten Techniken auch Na^+ - K^+ -Kotransport und Na^+ - Na^+ -Gegentransport miterfassen (vgl. Anhang, Abschnitt 6.4.). Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind somit mit den hier erhobenen Befunden nicht vergleichbar.

4.2. SPIELT EINE FAMILIÄRE BLUTHOCHDRUCKBELASTUNG BZW. EINE ANTIHYPERTENSIVE THERAPIE EINE ROLLE?

4.2.1. Familiäre Hochdruckbelastung

Hinweise auf mögliche genetische Hintergründe für die Heterogenität der Hypertoniker-Population hinsichtlich der Na^+ - K^+ -Kotransport- und Na^+ - Li^+ -Gegentransport-Aktivität ergaben sich aus Untersuchungen verschiedener Autoren an Familienangehörigen essentiell hypertensiver Patienten und aus Studien an unterschiedlichen ethnischen Gruppen. Mehrere Autoren fanden übereinstimmend, daß bei amerikanischen Negern mit essentieller Hypertonie der Na^+ - Li^+ -Exchange unverändert, bei Kauasiern mit Bluthochdruck dagegen signifikant beschleunigt ist (39,153,218). Einige Arbeitsgruppen, die bei essentiell hypertensiven Patienten eine Verminderung bzw. Erhöhung der Na^+ - K^+ -Kotransportaktivität beobachtet hatten, berichteten, daß bei normotensiven Nachkommen hypertensiver Eltern gleichgerichtete, aber geringer ausgeprägte Transportveränderungen vorliegen (1,39,45,46,88,89,90,93,157,195,207). Die Ergebnisse einer relativ umfangreichen Untersuchung (116 Probanden) waren sogar mit der Annahme eines autosomal dominanten Erbganges vereinbar (157). In entsprechenden Studien bezüglich des

Na^+ - Li^+ -Gegentransportes fand sich eine Beschleunigung bei familiär vorbelasteten Normotonikern und Hypertonikern (1,35,36,43,45,153,232). Auch schon in früheren Untersuchungen war bei manischen Patienten eine familiäre Häufung verminderter Na^+ - Li^+ -Exchangeraten aufgefallen, die im Sinne einer genetischen Determinierung gedeutet wurden (50,168, 170).

Bei einer Analyse der Daten der hier untersuchten 32 Kontrollpersonen und 24 Patienten mit essentieller Hypertonie fand sich bei Probanden mit familiärer Bluthochdruckbelastung eine Beschleunigung sowohl des Na^+ - K^+ -Kotransportes als auch des Na^+ - Li^+ -Gegentransportes, die nur im Falle des Na^+ - Li^+ -Exchange bei essentiell hypertensiven Patienten signifikant war (vgl. 3.1.2.1., Tabelle 12). Dementsprechend ergaben sich bei der Probit-Transformation erhöhte prozentuale Anteile an Probanden mit familiärer Bluthochdruckbelastung in den Untergruppen (B) mit beschleunigtem Na^+ - K^+ -Kotransport bzw. Na^+ - Li^+ -Gegentransport (vgl. 3.1.2.2., Tabellen 13 und 14). In einem kleineren Teil der Fälle fand sich jedoch Variante B des Na^+ - K^+ -Kotransport- bzw. Na^+ - Li^+ -Gegentransport-Systems auch bei Probanden ohne familiäre Bluthochdruckbelastung. Somit kann die familiäre Bluthochdruckbelastung alleine die Transportbeschleunigung nicht erklären, es müssen vielmehr noch weitere Faktoren von Bedeutung sein (siehe 4.5.).

In Übereinstimmung mit Schlußfolgerungen der oben genannten Autoren könnten diese Daten im Sinne einer genetischen Beeinflussung der Transportaktivitäten beider Systeme interpretiert werden. Die Frage, ob es sich hierbei um eine unmittelbare genetische Determinierung der individuellen Transportaktivitäten handelt, muß jedoch offen bleiben; es wäre ebenso denkbar, daß ein chromosomal festgelegter Plasmabestandteil die Transportraten bestimmt. Auch die Möglichkeit, daß exogene Faktoren einen genetischen Einfluß vortäuschen, ist nicht auszuschließen, da Familienmitglieder nicht nur Gemeinsamkeiten hinsichtlich ihres genetischen

Materials, sondern oft auch hinsichtlich ihrer Umwelt und Lebensgewohnheiten aufweisen.

Hinsichtlich der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumprate und des erythrocytären Na^+ -Gehaltes ergab sich kein Anhalt für einen Einfluß einer familiären Bluthochdruckbelastung. Der Na^+ -Leckfluß dagegen war bei familiär belasteten gegenüber nicht belasteten Hypertonikern signifikant erhöht. Dieser Unterschied ist jedoch nicht im Sinne einer möglicherweise genetisch determinierten Alteration der Membranpermeabilität für Na^+ zu interpretieren, sondern dürfte darauf beruhen, daß 9 der 12 familiär belasteten Patienten unter einer antihypertensiven Therapie standen, die mit einer Vergrößerung des Na^+ -Lecks einhergeht (vgl. 3.1.2.1., Tabelle 12, und 3.1.2.3., Tabelle 15).

4.2.2. Antihypertensive Therapie

Innerhalb der Gruppe essentiell hypertensiver Patienten fand sich keine signifikante Beeinflussung des $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Kotransportes und des $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -Gegentransportes durch eine antihypertensive Therapie (vgl. 3.1.2.3., Tabelle 15). Für beide Transportsysteme liegen gleichartige Befunde anderer Autoren vor (190,206,211,227).

Für die $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumprate und den Na^+ -Leckfluß ergaben sich Hinweise auf den Einfluß einer antihypertensiven Therapie. So war bei therapierten Patienten die $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumpe und der Na^+ -Leckfluß gegenüber nicht therapierten Patienten und normotensiven Kontrollpersonen signifikant beschleunigt (vgl. 3.1.2.3., Tabelle 15). Eine reversible Erhöhung der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumprate und des Na^+ -Leckflusses war auch bei vier gesunden Probanden unter viermonatiger Hydrochlorothiazid-Einnahme zu beobachten (vgl. 3.1.3., Abbildung 8c und d). Diese Befunde stehen in Einklang mit Ergebnissen von Erdmann et al. (75), denen zufolge die Rb^+ -Aufnahme (V_{max}), die $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -ATPase-Aktivität und die Anzahl der Ouabain-Bindungsstellen bei diuretisch therapierten essentiell hypertensiven Patienten signifikant erhöht ist.

Eine signifikante Erhöhung des erythrocytären Na^+ -Gehaltes bei Patienten mit essentieller Hypertonie wurde erstmalig von D'Amico (5) und später von verschiedenen anderen Autoren beschrieben (46,77,99,145,147,148,219,220), war jedoch in zahlreichen Studien nicht reproduzierbar (29,33,35,163,191,206,207,211,212,213,218). Ein erhöhter Zell- Na^+ -Gehalt fand sich in der vorliegenden Untersuchung nur bei nicht therapierten Hypertonikern (vgl. 3.1.2.3., Tabelle 15). Bei therapierten Patienten dagegen war das Zell-Natrium vermindert (vgl. 3.1.2.3., Tabelle 15), so daß sich die Gesamtgruppe essentiell hypertensiver Patienten hinsichtlich dieses Parameters nicht signifikant von der Kontrollgruppe unterschied (vgl. 3.1.1., Tabelle 11). Diese Daten stimmen überein mit dem Befund von Gessler, daß sich der initial erhöhte Zell- Na^+ -Gehalt bei Patienten mit essentieller Hypertonie unter Therapie mit Chlorthalidon, einem Thiazid-Analogon, normalisiert (99). Bei gesunden Probanden nahm dagegen unter Hydrochlorothiazid-Gabe der erythrocytäre Na^+ -Gehalt zu (vgl. 3.1.3., Abbildung 8e), wie auch schon von Walter et al. (210) beobachtet wurde. Dieser Effekt läßt sich durch die Vergrößerung des Na^+ -Leckflusses erklären (vgl. 3.1.3., Abbildung 8d), wobei wohl ein noch weiterer Anstieg des Zell-Natriums durch eine geringfügige Aktivierung der Na^+ - K^+ -Pumpe verhindert wird (vgl. 3.1.3., Abbildung 8c).

Während viermonatiger Einnahme von 25 mg Hydrochlorothiazid pro die sank bei vier gesunden Probanden die Na^+ - K^+ -Kotransportrate signifikant ab und kehrte nach Absetzen des Medikaments auf den Ausgangswert zurück. Die Na^+ - Li^+ -Gegentransportaktivität blieb dagegen im gesamten Untersuchungszeitraum annähernd konstant (vgl. 3.1.3., Abbildung 8a und b). Letzterer Befund stimmt mit Ergebnissen von Franz überein (84). Die progrediente Abnahme der Kotransportrate über einen Zeitraum von vier Monaten deutet darauf hin, daß Thiazid-Diuretika möglicherweise die Bildung von Kotransport-Einheiten während der Erythropoese unterdrücken. Eine entsprechende, jedoch nicht signifikante Tendenz zu verminderter Kotransportaktivität fand sich auch bei 14 therapierten

Patienten mit essentieller Hypertonie, von denen sechs Thiazid-Diuretika einnahmen (vgl. 3.1.2.3., Tabelle 15). Es sei darauf hingewiesen, daß weder die vier gesunden Probanden, noch die therapierten Patienten mit Hypertonie eine Hypokaliämie ($\text{Plasma-K}^+ < 3,6 \text{ mM}$) entwickelt hatten, denn bei Bestehen einer Hypokaliämie wäre eine Beschleunigung des $\text{Na}^+ \text{-} \text{K}^+$ -Kotransportes und des $\text{Na}^+ \text{-} \text{Li}^+$ -Exchange zu erwarten gewesen (vgl. 4.3.).

Insgesamt ergibt sich aus den vorgelegten Daten, daß therapiebedingte Einflüsse bei der Interpretation von Veränderungen der $\text{Na}^+ \text{-} \text{K}^+$ -Kotransport- und $\text{Na}^+ \text{-} \text{K}^+$ -Pumprate, des Na^+ -Leckflusses sowie des Na^+ -Gehaltes der Erythrocyten unbedingt berücksichtigt werden müssen.

4.3. WIE VERHALTEN SICH DIE ERYTHROCYTÄREN Na^+ -TRANSPORT-SYSTEME UND ELEKTROLYTGEHALTE BEI VERSCHIEDENEN SEKUNDÄREN HYPERTONIEFORMEN?

4.3.1. Renale Hypertonie

In Übereinstimmung mit Ergebnissen anderer Autoren fanden sich in der vorliegenden Studie bei Patienten mit renaler Hypertonie keine signifikanten Veränderungen der $\text{Na}^+ \text{-} \text{K}^+$ -Kotransport- und $\text{Na}^+ \text{-} \text{Li}^+$ -Gegentransport-Aktivität (32,35,46, 65,74,89,90,93,152,153,190), der $\text{Na}^+ \text{-} \text{K}^+$ -Pumprate (89) sowie des erythrocytären Na^+ - und K^+ -Gehaltes (146,147,219,220). Auch der Na^+ - und K^+ (bzw. Rb^+)-Leckfluß lag im Normbereich (vgl. 3.2.1., Tabelle 20).

4.3.2. Phäochromocytom

Bei einem Patienten mit Phäochromocytom wurden auffallend niedrige $\text{Na}^+ \text{-} \text{K}^+$ -Kotransport- und $\text{Na}^+ \text{-} \text{Li}^+$ -Gegentransport-Aktivitäten gemessen (vgl. 3.2.2.). Da es sich um eine Einzelbeobachtung handelt und vergleichbare Daten anderer Autoren nicht vorliegen, lassen diese Befunde keine Schlußfolgerungen zu.

4.3.3. Primärer Hyperaldosteronismus

Bei 11 Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus wurden die gleichen Transportveränderungen beobachtet wie bei essentiell hypertensiven Patienten, nämlich eine signifikante Beschleunigung des Na^+ - K^+ -Kotransportes und des Na^+ - Li^+ -Exchange sowie eine Erhöhung der aktuellen Na^+ - K^+ -Pumprate, die nach Korrektur auf ein konstantes intrazelluläres Na^+ von 10 mMol/l Zell- H_2O nicht mehr signifikant war (vgl. 3.2.3.1., Tabelle 20). Zusätzlich war bei den Patienten mit Conn-Syndrom das Na^+ -Leck signifikant vergrößert und die Plasma- K^+ -Konzentration signifikant erniedrigt (vgl. 3.2.3.1., Tabelle 20). Die Befunde hinsichtlich der Na^+ - K^+ -Kotransportaktivität, der (aktuellen) Na^+ - K^+ -Pumprate und des Na^+ -Leckflusses stimmen mit Ergebnissen aus Untersuchungen an Ratten mit Mineralocorticoid (DOC)-induzierter Hypertonie überein (64).

Ein Vergleich der prae- und post-operativen Daten von zwei Patientinnen mit primärem Hyperaldosteronismus zeigte, daß sich gleichzeitig mit dem Blutdruck und der Plasma- K^+ -Konzentration auch die erhöhten Na^+ - K^+ -Kotransport- und Na^+ - Li^+ -Gegentransport-Aktivitäten sowie die beschleunigten Na^+ - K^+ -Pumpraten und Na^+ -Leckflüsse normalisierten (vgl. 3.2.3.2., Tabelle 22).

Die Befunde lassen somit zwei Schlußfolgerungen zu:

1. Eine Beschleunigung des Na^+ - K^+ -Kotransport- und/oder des Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems ist kein spezifischer Marker für Patienten mit essentieller Hypertonie, sondern findet sich auch bei Patienten mit sekundärem Bluthochdruck infolge eines primären Hyperaldosteronismus.
2. Es gibt erworbene, reversible*) Veränderungen der Aktivitäten des Na^+ - K^+ -Kotransport- und Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems. Die Aktivitäten der beiden Transportsysteme sind also nicht ausschließlich genetisch determiniert.

*) Eine reversible Hemmung des Na^+ - Li^+ -Exchange-Systems wurde auch bei chronischer Li^+ -Behandlung beobachtet (72).

Als mögliche Ursache für die beobachteten Na^+ -Transportveränderungen kommen unter anderem die bei Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus typischerweise erhöhte Plasma-Aldosteron- und erniedrigte Plasma- K^+ -Konzentration in Betracht. Eine eingehendere Analyse dieser Zusammenhänge ist Gegenstand des nächsten Kapitels.

4.4. WELCHE ROLLE SPIELT DAS PLASMA- K^+ ?

Bei 9 Patienten mit Hypokaliämie unterschiedlicher Ursache fand sich eine Beschleunigung des Na^+ -Li-Gegentransport und des Na^+ -K-Kotransport-Systems sowie der Na^+ - K^+ -Pumpe (aktuell und korrigiert) und des Na^+ -Leckflusses (vgl. 3.3., Tabelle 23). Hinsichtlich des Na^+ -Li-Gegentransportsystems und der Na^+ - K^+ -Pumpe liegen übereinstimmende Befunde der Arbeitsgruppe um Erdmann vor (22,73,74,75). Die Na^+ - K^+ -Kotransport-Beschleunigung bei Hypokaliämie war allerdings nicht signifikant. Dies könnte darauf beruhen, daß in vier Fällen (= 44%) die Hypokaliämie durch Thiazid-Diuretika bedingt war (vgl. 2.1.6., Tabelle 7), welche, wie oben gezeigt wurde, die Na^+ - K^+ -Kotransportaktivität reduzieren können (vgl. 3.1.3., Abbildung 8a).

Prinzipiell stimmen die bei Patienten mit Hypokaliämie und mit primärem Hyperaldosteronismus erhobenen Befunde überein (vgl. auch 3.2.3.1., Tabelle 20 und 4.3.3.). Da auch bei Patienten mit Conn-Syndrom die Plasma- K^+ -Konzentration typischerweise signifikant erniedrigt war, sind die beobachteten Transportveränderungen vermutlich nicht durch Aldosteron selbst, sondern durch die Aldosteron-induzierte Hypokaliämie bedingt. Umgekehrt war bei 16 gesunden Probanden unter oraler K^+ -Belastung ein Anstieg der Plasma- K^+ -Konzentration von einer geringen Verminderung der Na^+ - K^+ -Kotransport- und Na^+ -Li-Gegentransport-Aktivität begleitet (vgl. 3.3.2., Tabelle 25). Zusätzlich belegen die signifikant negativen Korrelationen zwischen der Plasma- K^+ -Konzentration

und der Aktivität des Na^+ - K^+ -Kotransport- und Na^+ - Li^+ -Gegentransport-Systems, der Na^+ - K^+ -Pumprate sowie des Na^+ -Leckflusses die inverse Beziehung zwischen Plasma- K^+ und erythrocytärem Na^+ -Transport (vgl. 3.4., Tabelle 26 und Abbildung 14a-d). Es erscheint allerdings wenig wahrscheinlich, daß das Plasma-Kalium selbst die Transportsysteme beeinflusst. Vielmehr ist anzunehmen, daß die Transportveränderungen durch einen anderen Faktor oder Faktoren vermittelt werden, die sich parallel bzw. gegenläufig zum Plasma- K^+ ändern.

In Übereinstimmung mit Korff et al. (133) fand sich bei zwei Patienten mit Bartter-Syndrom eine Erhöhung der Na^+ - K^+ -Kotransport- und Na^+ - K^+ -Pumprate sowie des Zell- Na^+ -Gehaltes. Zusätzlich war der Na^+ - Li^+ -Gegentransport deutlich und der Na^+ -Leckfluß mäßig beschleunigt (vgl. 3.3.1., Tabelle 24). Die Befunde entsprechen somit den bei Hypokaliämie zu erwartenden Transportveränderungen und geben insbesondere keinen Hinweis auf einen generalisierten Defekt des Na^+ - K^+ -Kotransportsystems. Ein isolierter Kotransport-Defekt an Nierentubuluszellen, wie er als Ursache des Bartter-Syndroms diskutiert wird (136), kann aber nicht ausgeschlossen werden.

An dieser Stelle soll kurz auf die mögliche physiologische Bedeutung der bei Hypokaliämie beobachteten Transportveränderungen eingegangen werden:

1. Das Na^+ - K^+ -Kotransportsystem vermittelt am Menschen-Erythrocyten unter physiologischen Bedingungen einen auswärtsgerichteten netto-Transport von Na^+ plus K^+ (vgl. 1.4.2.). Eine Beschleunigung dieses Transportsystems bei Absinken der Plasma- K^+ -Konzentration stellt somit dem Extrazellulärraum vermehrt K^+ aus dem relativ großen erythrocytären K^+ -Pool zur Verfügung. Auf diese Weise könnten die unter Umständen deletären Auswirkungen einer Hypokaliämie zumindest vorübergehend vermindert werden.
2. Geht man von der Annahme aus, daß das Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystem verschiedener Zellspezies (nicht am Erythrocyten) auch intrazelluläre Protonen gegen extrazelluläre

Na^+ -Ionen austauscht (vgl. 1.4.3.), so würde eine Beschleunigung dieses Na^+ - H^+ -Exchange zur Kompensation der extrazellulären metabolischen Alkalose, die eine Hypokaliämie in der Regel begleitet, beitragen, bei gleichzeitigem Anstieg des intrazellulären pH-Wertes.

3. Bei Plasma- K^+ -Konzentrationen unter 3,5 bis 3,0 mM ist die Na^+ - K^+ -Pumpe nicht mehr zu 100% mit extrazellulärem K^+ gesättigt (14,185), so daß die aktuelle Na^+ - K^+ -Pumprate abnimmt. Durch den geringeren aktiven Na^+ -Auswärtstransport und infolge des bei Hypokaliämie gesteigerten Na^+ -Leckeingstroms (vgl. 3.4., Abbildung 14d) steigt die intrazelluläre Na^+ -Konzentration an. Dies führt wiederum zu einer Beschleunigung der Umsatzrate der Na^+ - K^+ -Pumpe, welche normalerweise nur zu ca. 50% mit intrazellulärem Na^+ gesättigt ist (91,92, 96). Zusätzlich kommt es bei länger bestehenden Hypokaliämien zu einer verstärkten de novo Synthese von Na^+ - K^+ -Pump-Molekülen und so zur Erhöhung der Transportkapazität der Erythrocyten (73,74,75,190). In der Folge stellt sich ein neues Gleichgewicht zwischen dem beschleunigten passiven Na^+ -Leck-Einstrom und dem aktiven Na^+ -Auswärtstransport bei einer leicht erhöhten intrazellulären Na^+ -Konzentration ein (vgl. auch 3.2.3.1., Tabelle 20, und 3.3., Tabelle 23). Dieser Zusammenhang wird auch durch die signifikant positive Korrelation zwischen der Na^+ - K^+ -Pumprate und dem Na^+ -Leckfluß belegt (vgl. Abschnitt 3.4., Abbildung 15). Insgesamt stellt die beschleunigte Na^+ - K^+ -Pumprate an Erythrocyten hypokaliämischer Patienten einen Kompensationsmechanismus zur Aufrechterhaltung des intrazellulären Ionenmilieus dar.

4.5. ROLLE DER PLASMA-LIPIDE

Die im voranstehenden Kapitel beschriebenen Zusammenhänge zwischen der Plasma- K^+ -Konzentration und den erythrocytären Na^+ -Transportsystemen leisten keinen Beitrag zum Verständnis der Kotransport- und Gegentransport-Beschleunigung bei essentiell hypertensiven Patienten, welche normale Plasma- K^+ -Konzentrationen aufwiesen (vgl. 3.1.1., Tabelle 11). Auch

lassen sich die erhöhten $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Kotransport- und $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -Gegentransportraten bei Patienten mit essentieller Hypertonie bestenfalls nur zum Teil auf den Einfluß einer familiären Bluthochdruckbelastung zurückführen (vgl. 4.2.). Folglich müssen noch weitere Faktoren die Aktivität der erythrocytären Na^+ -Transportsysteme bestimmen.

In der vorliegenden Studie wurden vielfältige Korrelationen zwischen verschiedenen Na^+ -Transportsystemen des Erythrocyten und der Plasma-Lipid-Zusammensetzung sowie dem Körpergewicht beobachtet (vgl. 3.1.5, Tabelle 17, Abbildungen 9a-d und 10). Hervorzuheben sind insbesondere die signifikant positiven Beziehungen zwischen der $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -Exchangerate und der Plasma-Cholesterin- und Triglycerid-Konzentration sowie die signifikant negative Korrelation zwischen $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -Exchange und Plasma-HDL-Cholesterin. Einige dieser Beziehungen wurden auch von anderen Autoren beschrieben (159,164,206, 227).

Diese Befunde legen den Gedanken nahe, daß die bei Patienten mit essentieller Hypertonie signifikant erhöhte Plasma-Cholesterin- und Triglycerid-Konzentration bzw. das signifikant verminderte Plasma-HDL-Cholesterin (3.1.2., Tabelle 16) mit der Beschleunigung des $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -Exchange und des $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Kotransportes in Zusammenhang stehen könnte. Dafür spricht auch, daß in einer früheren Untersuchung von Duhm et al. (65) an essentiell hypertensiven Patienten mit einer nur leicht erhöhten Plasma-Cholesterin- und einer normalen Plasma-Triglycerid-Konzentration (vgl. Tabelle 28) die Aktivitäten des $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -Gegentransport- und $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Kotransport-Systems nicht signifikant erhöht waren. Auch Wiley et al. (224) fanden bei normalgewichtigen Hypertonikern keine Veränderungen der Gegentransport- und Kotransport-Aktivität.

Der Zusammenhang zwischen $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -Exchange-Beschleunigung und veränderter Plasma-Lipid-Zusammensetzung wird auch durch das Ergebnis der Probit-Transformation gestützt. Denn es ließ sich innerhalb der essentiell hypertensiven Patienten

Tabelle 28:

Unterschiedliche Plasma-Lipid-Konzentrationen und Transportraten bei Patienten mit essentieller Hypertonie in verschiedenen Studien.

	<u>Duhm et al.:</u> (Ref. 65)	<u>Eigene Daten:</u>	
	ESSENTIELLE HYPERTONIE (n = 9)	KONTROLLE (n = 27)	ESSENTIELLE HYPERTONIE (n = 19)
Plasma- Cholesterin [mg/100 ml]	239,4 ± 34,2	218,6 ± 43,5	247,7 ± 32,6
Plasma- Triglyceride [mg/100 ml]	138,8 ± 88,9	136,7 ± 88,7	220,3 ± 142,0
<u>Transportraten</u> [μMol x (ml Zellen x h) ⁻¹]			
Na ⁺ -K ⁺ - Kotransport	0,56 ± 0,21	0,51 ± 0,24	0,66 ± 0,27
Na ⁺ -Li ⁺ - Gegentransport*	0,068 ± 0,033	0,064 ± 0,022	0,088 ± 0,031

Für diesen Vergleich wurden ausschließlich männliche Probanden berücksichtigt.

* Diese Werte sind auf eine Konzentration von 10 mM im Zellwasser korrigiert (vgl. Methodik, Abschnitt 2.2.9.2.).

Mittelwerte ± 1 Standardabweichung

eine Population (Untergruppe B) abgrenzen, die durch signifikant erhöhte Na^+ - Li^+ -Gegentransportraten, Plasma-Triglycerid- und Cholesterin-Konzentrationen sowie durch ein signifikant vermindertes Plasma-HDL-Cholesterin charakterisiert ist (vgl. 3.1.2.2., Tabelle 14). Die Patienten der Untergruppe A dagegen unterscheiden sich in keinem dieser Parameter von der Kontrollgruppe (vgl. 3.1.2.2., Tabelle 14). Da 80% der Hypertoniker in Untergruppe B zusätzlich eine familiäre Bluthochdruckbelastung aufwiesen (vgl. 3.1.2.2., Tabelle 14), stellt sich die Frage, ob nicht die Effekte einer familiären Bluthochdruckbelastung durch Veränderungen der Plasma-Lipid-Zusammensetzung vermittelt werden, die ihrerseits sowohl exogenen als auch genetischen Einflüssen unterliegen könnten.

Die Zusammenhänge zwischen der Na^+ - Li^+ -Gegentransport- bzw. Na^+ - K^+ -Kotransportaktivität und den Plasma-Lipid-Konzentrationen könnten auch zum Verständnis einiger Befunde anderer Autoren beitragen. So berichteten Worley et al. (233), daß die Na^+ - Li^+ -Gegentransportrate während der Schwangerschaft signifikant ansteigt, während die Erythrocyten des Neugeborenen nur eine sehr geringe Exchangerate aufweisen. Für diese Ergebnisse könnte die sich während der Gravidität ausbildende physiologische Hyperlipidämie bzw. die bei Neugeborenen bekanntlich sehr geringe Plasma-Triglycerid-Konzentration mitverantwortlich sein. Die von Beuckelmann und Erdmann (22) und Stokes et al. (197) beschriebene Na^+ - Li^+ -Exchange- und Na^+ - K^+ -Kotransport-Beschleunigung bei Frauen, die Antikonzeptiva einnehmen, ließe sich durch den Anstieg der Plasma-Triglycerid-Konzentration erklären, der unter Östrogen-Einfluß regelmäßig auftritt. Nach Daten von Sütterlin et al. (199) weisen Patienten mit Hyperthyreose eine signifikant verminderte Na^+ - Li^+ -Gegentransportrate auf. Dieser Befund könnte mit der bei Hyperthyreose mitunter bestehenden Hypolipidämie in Zusammenhang stehen. Da in keiner der genannten Studien die Plasma-Lipid-Konzentrationen angegeben wurden, kann die Frage, ob diese Erklärungsversuche tatsächlich zutreffen, zum jetzigen Zeitpunkt nicht

endgültig beantwortet werden. Für die Richtigkeit der angestellten Überlegungen sprechen jedoch Untersuchungen von Clegg et al. (42) an Patienten mit chronischer Cholestase, die zeigten, daß eine erhöhte Plasma-Cholesterin-Konzentration und ein vermehrter Cholesterin-Gehalt der Erythrocytenmembran mit einer $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Exchange-Beschleunigung einhergeht. Bei Patienten mit essentieller Hypertonie war der Cholesteringehalt der Erythrocytenmembran allerdings nicht verändert, obwohl eine erhöhte Gegentransportrate beobachtet wurde (100).

Eine unmittelbare Beeinflussung der Aktivität des $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransport- bzw. des $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransportsystems durch die Plasma-Lipide ist nicht wahrscheinlich. Da jedoch bekannt ist, daß die Plasma- und Membran-Lipide miteinander in einem Gleichgewicht stehen, das zum Teil durch spezifische Phospholipid-Austausch-Proteine eingestellt wird (162,180), liegt die Vermutung nahe, daß es letztendlich eine Veränderung der Membran-Lipid-Zusammensetzung ist, welche die $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransport- und $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransport-Beschleunigung bei Patienten mit essentieller Hypertonie bewirkt. Dabei ist die Membran-Fluidität ein wesentlicher Faktor, der die Funktion der in die Membran eingebetteten Proteine beeinflusst (198). Aber auch bestimmte Phospholipide können die Aktivität eines Transportproteins verändern; so ist zum Beispiel für die regelrechte Funktion der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe die Anwesenheit von Phosphatidyl-Serin und Phosphatidyl-Inositol in der Membran erforderlich (192).

Die Annahme, daß die erhöhte $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransportrate bei essentiell hypertensiven Patienten auf einer Veränderung der Membran-Lipid-Zusammensetzung beruht, wird unterstützt durch Untersuchungen bezüglich der Temperaturabhängigkeit des $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransportes (142,143,144). Es zeigte sich dabei eine typische, biphasische Temperaturabhängigkeit dieses Transportsystems im Arrhenius-Diagramm, mit einem drastischen Abfall der Aktivierungsenergie von 26 bis 32 auf 8 bis 10 kcal/mol (= Break), der bei Hypertonikern oberhalb von 20°C , bei Normotonikern aber erst oberhalb von 30°C eintrat.

Die Autoren interpretierten diesen Befund dahingehend, daß es sich bei dem Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystem um einen Protein-vermittelten Transportprozeß handelt und die bei hypertensiven Patienten um ca. 10°C erniedrigte Break-Temperatur eine veränderte Lipid-Protein-Interaktion anzeigt (142,143,144).

Der Frage, ob bei Patienten mit essentieller Hypertonie die Membran-Lipidzusammensetzung verändert ist, wurde durch Bestimmung der Fettsäurezusammensetzung der Erythrocytenmembran weiter nachgegangen. Für keine der erfaßten Fettsäuren fand sich ein signifikanter Unterschied zwischen Kontrollpersonen und Hypertonikern (vgl. 3.1.6., Tabelle 18). Es bestanden aber signifikante Korrelationen zwischen dem Gehalt der Membran an bestimmten Fettsäuren und der Aktivität des Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems. Dabei war ein hoher Gehalt an mehrfach ungesättigten Fettsäuren - Arachidonsäure (C 20:4) und Docosahexaensäure (C 22:6) - von einer niedrigen Na^+ - Li^+ -Exchangerate begleitet, während ein hoher Gehalt an gesättigten Fettsäuren mit einer Tendenz zu hohen Gegentransportraten einherging (vgl. 3.1.6., Tabelle 19, Abbildung 11a-c). Ähnliche Befunde wurden auch an Rinder-Erythrocyten erhoben (58).

Wie die Darstellung des Zusammenhanges zwischen der Na^+ - Li^+ -Gegentransportrate und dem Arachidonsäuregehalt der Erythrocytenmembran zeigt (siehe Abbildung 11a), verlaufen die Regressionsgeraden für hypertensive und normotensive Probanden nahezu parallel, wobei die Normotoniker im Mittel niedrigere Gegentransportraten aufweisen. Demzufolge könnten die interindividuellen Unterschiede im Gehalt der Erythrocytenmembran an mehrfach ungesättigten Fettsäuren zwar einen Teil der interindividuellen Variabilität der Na^+ - Li^+ -Exchangeraten erklären, nicht jedoch die Beschleunigung des Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems bei Patienten mit essentieller Hypertonie, da offenbar ein zusätzliches additives Element die Parallelverschiebung der Regressionsgeraden bewirkt (siehe Abbildungen 11a und c).

Hinsichtlich der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Kotransportaktivität ergaben sich keine Beziehungen zu den verschiedenen Membran-Fettsäuren. Daten von Wiley et al. (226) und Jackson et al. (127), denen zufolge ein erhöhter Cholesterin-Gehalt der Erythrocytenmembran mit einer Verminderung der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Kotransportrate einhergeht, zeigen jedoch, daß auch die Aktivität des Kotransportsystems durch Veränderungen der Membran-Lipid-Zusammensetzung beeinflusst werden kann.

Die hier vorgenommene Bestimmung der Fettsäure-Gesamtgehalte der Erythrocytenmembran stellt sicherlich nur einen ersten groben Ansatz zur Erklärung der denkbaren Modifikation des $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Kotransport- bzw. $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -Gegentransport-Systems durch veränderte Lipid-Protein-Interaktionen in der Membran dar. Eine feinere Analyse der verschiedenen Lipiduntergruppen und deren jeweilige Fettsäurezusammensetzung könnte hier vielleicht weiterführen.

4.6. ÜBERLEGUNGEN ZUR PATHOGENESE DER ESSENTIELLEN HYPERTONIE

Die im folgenden dargestellten Befunde und Annahmen lassen sich zu einem neuen Konzept der Pathogenese der essentiellen Hypertonie zusammenfassen.

Befund 1: Aus epidemiologischen Untersuchungen ist bekannt, daß Übergewicht, Hyperlipidämie und Bluthochdruck häufig gemeinsam vorkommen (21,155). Erwartungsgemäß fand sich auch bei den hier untersuchten Patienten mit essentieller Hypertonie eine signifikante Erhöhung des Körpergewichts, der Plasma-Triglycerid- und Cholesterin-Konzentration sowie ein signifikant vermindertes Plasma-HDL-Cholesterin (vgl. 3.1.2., Tabelle 16), welches wahrscheinlich gefäßschützende Eigenschaften hat (158,230). Darüber hinaus waren Blutdruck, Körpergewicht, Plasma-Triglycerid- und Cholesterin-Konzentration signifikant positiv korreliert, während negative Beziehungen dieser Parameter zur Plasma-HDL-Cholesterin-Konzentration bestanden (vgl. 3.1.5., Tabelle 17).

Befund 2: Bei einem Teil der Patienten mit essentieller Hypertonie sind die Aktivitäten des $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -Gegentransport- und $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Kotransport-Systems der Erythrocyten erhöht.

Befund 3: Die Lipide des Plasmas und der Membran der Erythrocyten und anderer Zellen stehen miteinander in einem dynamischen Gleichgewicht (162,180).

Annahme 1: Die Beschleunigung des $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -Gegentransportes und des $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Kotransportes der Erythrocyten essentiell hypertensiver Patienten ist durch Veränderungen der Lipidzusammensetzung der Erythrocytenmembran und hieraus resultierenden Änderungen von Lipid-Protein-Wechselwirkungen bedingt, also letztendlich auf die typischen Veränderungen des Plasma-Lipidmusters bei der essentiellen Hypertonie zurückzuführen.

Annahme 2: Das $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -Gegentransport-System des Menschen-Erythrocyten ist ein Relikt des an den Erythroblasten und den meisten anderen Körperzellen vorhandenen $\text{Na}^+\text{-H}^+$ -Gegentransport-Systems.

Annahme 3: Gleichartige Veränderungen wie am Erythrocyten finden sich auch an anderen Zellen (z.B. glatte Muskulatur der Widerstandsgefäße, Zellen des vegetativen Nervensystems, Epithelzellen in den Nierentubuli).

Sollten die obigen drei Annahmen zutreffen, so läßt sich folgende Kausalkette zwischen einer Beschleunigung des $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Kotransport- bzw. $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -Gegentransport-Systems und der Ausbildung des "Symptoms hoher Blutdruck" (essentielle Hypertonie) herstellen: Ein strikt gekoppeltes ($1\text{Na}^+ + 1\text{K}^+ + 2\text{Cl}^-$)-Kotransport-System vermittelt an der glatten Muskulatur (135,166,221) und Nervenzellen (182) auf Grund der vorgegebenen Verteilung von intra- und extrazellulärem Na^+ , K^+ und Cl^- eine netto-Einwärtstransport^{*)} von Na^+ (vgl. auch 1.4.2.). Folglich würde eine erhöhte $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Kotransport-Aktivität zu einem Anstieg der intrazellulären Na^+ -Konzentration

*) Demgegenüber war Garay von der Annahme ausgegangen, daß das $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Kotransportsystem an glatten Muskelzellen einen netto-Auswärtstransport vermittele wie am Erythrocyten und so zu der falschen Aussage gelangt, daß eine Verminderung der Kotransportaktivität einen Anstieg des intrazellulären Na^+ in der glatten Muskulatur bewirke.

führen. Der resultierende Anstieg des Zell-Natriums könnte - entsprechend dem $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{2+}$ -Exchange-Konzept von Blaustein (vgl. 1.3.2.) - eine Erhöhung des Tonus der glatten Gefäßmuskulatur und somit des peripheren Widerstandes bedingen und auf diesem Wege einen Bluthochdruck auslösen. Im Einklang mit dieser Überlegung steht der Befund, daß Piretanid - ein Inhibitor des $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransport-Systems - beim Menschen u.a. eine venöse und bei der Ratte zusätzlich eine arterielle Vasodilatation bewirkt (79).

Wäre auch das $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransport-System im aufsteigenden Schenkel der Henle'schen Schleife in der Niere aktiviert, so würde die resultierende Kochsalz- und Wasser-Retention zu einer extrazellulären Volumenexpansion und schließlich zu einem Blutdruckanstieg führen (vgl. 1.1.7.).

Eine Erhöhung der $\text{Na}^+ - \text{Li}^+ - (\text{Na}^+ - \text{H}^+)$ -Gegentransportaktivität könnte ebenfalls via vermehrten Na^+ -Einstrom, Anstieg der Na^+ -Konzentration in der glatten Muskulatur und letztlich verminderter Ca^{++} -Extrusion durch das $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$ -Exchange-system eine Hypertonie induzieren. Alternativ könnte auch ein beschleunigter $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ -Exchange an Nierentubuluszellen durch die resultierende Na^+ -Retention und extrazelluläre Volumenexpansion einen Bluthochdruck auslösen. Letztere Hypothese erfährt Unterstützung durch jüngste Untersuchungen von Weder (217), denen zufolge ein beschleunigter $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransport an Erythrocyten essentiell hypertensiver Patienten von einer verminderten renalen Li^+ -Clearance begleitet wird. Da das $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ -Exchangesystem der proximalen Nierentubuluszellen auch Li^+ anstelle von Na^+ akzeptiert (9), läßt sich dieser Befund dahingehend interpretieren, daß eine erhöhte erythrocytäre $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransportrate tatsächlich eine gleisinnige Veränderung der Aktivität des $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ -Exchangesystems der Nierentubuluszellen anzeigt. Demzufolge würde bei Patienten mit essentieller Hypertonie eine vermehrte Na^+ -Rückresorption im proximalen Tubulus stattfinden, die entsprechend dem von Guyton entwickelten Konzept einen Blutdruckanstieg bewirken könnte (111,112; vgl. auch 1.2.). Auch die von Weder (217) beschriebene

Verminderung der renalen Li^+ -Clearance bei normotensiven Nachkommen hypertensiver Eltern stellt eine Parallele zu den für das Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystem des Erythrocyten erhobenen Befunden dar (vgl. 4.2.1.).

Somit ergibt sich eine Kausalkette, in der eine Veränderung der Plasma-Lipid-Zusammensetzung als initialer Faktor via Alteration von Lipiden und Lipid-Protein-Interaktionen in Zellmembranen eine Beschleunigung des Na^+ - Li^+ -Exchange und/oder des Na^+ - K^+ -Kotransportes auslöst, nicht nur am Erythrocyten, sondern auch beispielsweise an der glatten Muskulatur der Gefäße und Epithelzellen der Nierentubuli. Diese Transportbeschleunigungen könnten - wie oben dargestellt - schließlich einen Blutdruckanstieg auslösen (siehe Abbildung 17).

Dieses Konzept stellt eine Verbindung her zwischen schon lange bekannten epidemiologischen Befunden (vgl. 1.) und einer relativ jungen "Membran-Theorie" der essentiellen Hypertonie. Die angestellten Überlegungen treffen jedoch nur für diejenigen essentiell hypertensiven Patienten zu, die einen beschleunigten (Variante B) Na^+ - Li^+ -Exchange und Na^+ - K^+ -Kotransport aufweisen. Abschließend soll betont werden, daß die kausale Verknüpfung von Na^+ -Transportveränderungen und Hypertonie trotz intensivster Arbeit auf diesem Gebiet noch immer als rein spekulativ anzusehen sind, da entsprechende Befunde an glatten Gefäßmuskelzellen bzw. Nierentubuluszellen bisher kaum vorliegen. Weitere Untersuchungen zu diesem Thema sind somit erforderlich.

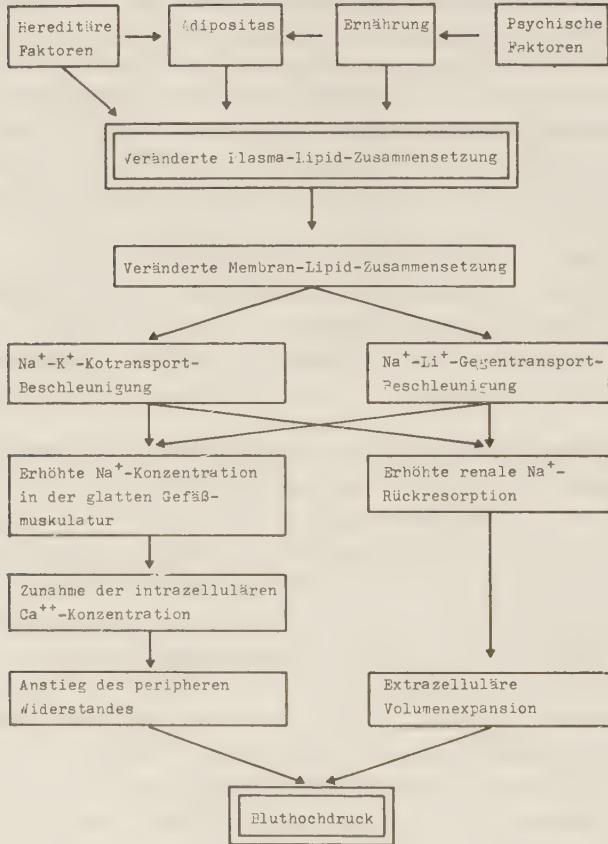


Abbildung 17:

Ein neues Konzept zur Pathogenese der essentiellen Hypertonie.

5. ZUSAMMENFASSUNG

=====

Die Thematik der vorliegenden Arbeit ist der mögliche Zusammenhang zwischen Veränderungen des Na^+ -Transportes an Zellmembranen und der Entwicklung der sogenannten essentiellen Hypertonie, dem in experimentellen Studien am Beispiel der besonders leicht zu handhabenden und besonders gut untersuchten Membran des Menschen-Erythrocyten nachgegangen wird. Gemessen wurde die Na^+ - K^+ -Kotransport- und Na^+ - Li^+ -Gegentransport-Aktivität, die Na^+ - K^+ -Pumprate, der Na^+ - und Rb^+ -Leckfluß sowie der Na^+ - und K^+ -Gehalt der Erythrocyten bei verschiedenen Formen des Bluthochdruckes (essentielle Hypertonie (n = 24), labile Hypertonie (n = 13), renale Hypertonie (n = 8) und Hypertonie bei Conn-Syndrom (n = 11)), bei Hypokaliämie (n = 9) und bei gesunden Probanden (32 Männer und 10 Frauen). Die Auswertung erfolgte unter Berücksichtigung der möglichen Einflüsse einer familiären Bluthochdruckbelastung und einer antihypertensiven Therapie. Die Beziehungen der verschiedenen Transportsysteme zur Plasma- K^+ -Konzentration sowie zur Plasma- und Membran-Lipid-Zusammensetzung wurden analysiert. Zusätzliche Versuche befaßten sich mit dem Effekt von Hydrochlorothiazid und einer oralen K^+ -Belastung auf die Aktivität der erythrocytären Na^+ -Transportsysteme.

Bei unbehandelten Patienten mit essentieller Hypertonie war die Na^+ - K^+ -Kotransport- und Na^+ - Li^+ -Gegentransport-Aktivität sowie der erythrocytäre Na^+ -Gehalt signifikant erhöht.

Eine antihypertensive Therapie ging zusätzlich mit einer Beschleunigung der Na^+ - K^+ -Pumprate und des Na^+ -Lecks sowie mit einer Verminderung des Zell-Natriums einher.

Bei vier gesunden Probanden fanden sich unter viermonatiger Hydrochlorothiazid-Gabe (25 mg/d) eine Zunahme der Na^+ - K^+ -Pumprate und des Na^+ -Leckflusses. Bei diesen Probanden fiel

außerdem die $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransport-Aktivität signifikant ab, während der erythrocytäre Na^+ -Gehalt anstieg. Die Aktivität des $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransportsystems blieb unverändert.

Hohe $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransport- und $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransport-Aktivitäten waren gehäuft mit einer familiären Bluthochdruckbelastung assoziiert, sowohl bei normotensiven als auch bei essentiell hypertensiven Probanden. Dieser Zusammenhang erklärt aber die Transportbeschleunigungen bei essentieller Hypertonie nicht vollständig.

Mit Hilfe der Probit-Transformation wurde die Verteilung der Kotransport- und Gegentransportraten näher untersucht. Für das $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransportsystem fanden sich bei Normotonikern und Hypertonikern ähnliche bimodale Verteilungsfunktionen, so daß jeweils zwei Untergruppen mit niedrigen (A) bzw. hohen (B) Transportraten unterschieden werden konnten. Die reziproke Verteilung der Normotoniker und Hypertoniker auf diese beiden Untergruppen, mit einem hohen Anteil hypertensiver Patienten in Gruppe B (74%) und einer Prävalenz normotensiver Probanden in Gruppe A (69%), erklärt den im Mittel beschleunigten Kotransport bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Die Probit-Transformation der Gegentransportraten ergab eine bimodale Verteilungsfunktion bei essentiell hypertensiven Patienten, bei normotensiven Probanden dagegen eine einheitliche Gaus'sche Normalverteilung. Demzufolge konnte bei Patienten mit essentieller Hypertonie eine Untergruppe B mit hohen Gegentransportraten von einer Untergruppe A mit niedrigen Gegentransportraten unterschieden werden. Population B, die 42% der essentiell hypertensiven Patienten umfaßt, war zusätzlich durch erhöhte Plasma-Triglycerid- und Cholesterin-Konzentrationen sowie durch ein vermindertes Plasma-HDL-Cholesterin charakterisiert, während Population A in keinem der genannten Parameter signifikant von der Kontrollgruppe abwich. Die Erhöhung der $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransport-Aktivität in der Gesamtgruppe essentiell hypertensiver Patienten beruht somit im wesentlichen auf einer $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Exchange-Beschleunigung in

Population B, die mit einer Veränderung der Plasma-Lipid-Zusammensetzung assoziiert ist. Die bimodale Verteilung der Kotransportraten bei Normotonikern und Hypertonikern sowie der Gegentransportraten bei Hypertonikern könnte zum Teil auch auf genetische Faktoren zurückzuführen sein, da alle Untergruppen mit hohen Transportaktivitäten (B) einen großen Anteil an Probanden mit familiärer Bluthochdruckbelastung (50% - 80%) aufwiesen.

Auf Grund der breiten Überlappungszonen zwischen den $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransport- und $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransportraten der Kontrollpersonen und essentiell hypertensiven Patienten erlaubt die Kenntnis der Aktivitäten dieser Systeme generell keine diagnostischen Rückschlüsse.

Bei Patienten mit renaler Hypertonie fanden sich keine signifikanten Veränderungen der erythrocytären Na^+ -Transportsysteme und Elektrolytgehalte.

In einem Fall von Phäochromocytom lag die Kotransport- und Gegentransportrate im unteren Normbereich.

Die Patienten mit primärem Hyperaldosteronismus wiesen gleichartige Transportveränderungen auf wie die essentiellen Hypertoniker. Zusätzlich fand sich ein vergrößertes Na^+ -Leck. Die Transportbeschleunigungen waren nach operativer Entfernung des Nebennierenrindenadenoms und Anstieg der Plasma- K^+ -Konzentration reversibel.

In einer heterogenen Gruppe von Patienten mit Hypokaliämie unterschiedlicher Genese fanden sich Beschleunigungen des $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransportes, des $\text{Na}^+ - \text{Li}^+$ -Gegentransportes, der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe sowie des Na^+ -Leckflusses.

Zwei Patienten mit Bartter-Syndrom wiesen die bei Hypokaliämie zu erwartenden Transportveränderungen auf (s.o.). Insbesondere ergab sich kein Hinweis auf das Vorliegen eines generalisierten, auch am Erythrocyten sichtbaren Defektes des $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransportsystems, der als Ursache dieses Syndroms diskutiert wird.

Bei 16 gesunden Versuchspersonen fiel die $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Kotransport- und Na^+Li^+ -Gegentransport-Aktivität unter einer oralen K^+ -Belastung gering ab.

Eine Analyse der Daten aller 116 Probanden ergab signifikant negative Korrelationen zwischen der Plasma- K^+ -Konzentration und der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Kotransport- und $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -Gegentransportaktivität, der $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumprate und dem Na^+ -Leckfluß. Zusätzlich bestanden signifikant positive Beziehungen der Aktivitäten dieser vier Transportsysteme zum MCHC sowie signifikant negative Korrelationen zwischen Zell- K^+ -Gehalt und $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Kotransport bzw. $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -Exchange. Diese Befunde implizieren, daß die Aktivitäten der genannten Transportsysteme von exogen variablen Faktoren mitbestimmt werden, und daß eine Beschleunigung des $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Kotransport- und $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -Gegentransport-Systems nicht spezifisch für die essentielle Hypertonie ist.

Hinsichtlich der physiologischen Bedeutung der bei Hypokaliämie beobachteten Transportveränderungen wäre es vorstellbar, daß eine Beschleunigung des $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Kotransport- bzw. des $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -Gegentransportsystems der Hypokaliämie bzw. der begleitenden metabolischen Alkalose entgegenwirkt, während die erhöhte $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Pumprate der Aufrechterhaltung des intrazellulären Ionenmilieus dient. Es könnte sich somit um Kompensationsmechanismen handeln, die Veränderungen der Ionenkonzentrationen im Intra- und Extrazellulärraum minimieren.

Für das $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -Gegentransportsystem fanden sich Beziehungen zur Plasma-Lipid-Zusammensetzung: Erhöhte Plasma-Triglycerid- und Cholesterin-Konzentrationen sowie ein vermindertes Plasma-HDL-Cholesterin waren mit einer Beschleunigung des $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -Exchange assoziiert. Gleichartige Beziehungen, die jedoch nur für die Plasma-Cholesterin-Konzentration und zusätzlich für das Körpergewicht signifikant waren, fanden sich auch für das $\text{Na}^+\text{-K}^+$ -Kotransportsystem.

Da eine Beeinflussung erythrocytärer Transportsysteme durch

die Plasma-Lipide über eine Alteration des Membran-Lipid-Musters vorstellbar ist, wurde die Fettsäurezusammensetzung der Erythrocytenmembran mit den Aktivitäten der verschiedenen Na^+ -Transportsysteme in Beziehung gesetzt. Dabei ergaben sich nur für die Na^+ - Li^+ -Gegentransportrate signifikant negative Korrelationen zu dem Gehalt der Erythrocytenmembran an mehrfach ungesättigten Fettsäuren. Dieser Befund könnte zwar einen Teil der interindividuellen Variabilität der Na^+ - Li^+ -Gegentransportaktivität, nicht aber die Transportbeschleunigung bei Patienten mit essentieller Hypertonie erklären.

Die bekannte Assoziation von Bluthochdruck, Übergewicht und Hyperlipidämie wird auch durch die hier erhobenen Befunde bestätigt und läßt sich anhand der vorgelegten Ergebnisse in eine neue Hypothese zur Pathogenese der essentiellen Hypertonie integrieren: Eine Veränderung der Plasma-Lipid-Zusammensetzung könnte bei einem Teil der Patienten das erste Glied in der pathogenetischen Kette der Entstehung der essentiellen Hypertonie sein. Die veränderten Plasma-Lipide könnten ihrerseits über eine noch nicht näher bekannte Alteration des Membran-Lipid-Musters zu einer Beschleunigung des Na^+ - Li -Gegentransport- und Na^+ - K^+ -Kotransport-Systems führen. Diese Transportveränderungen würden nicht nur am Erythrocyten, sondern auch an anderen Zellen des Organismus auftreten, da die Plasma-Lipide über die interstitielle Flüssigkeit nahezu alle Zellen erreichen. Eine Beschleunigung des Na^+ - H^+ (Na^+ - Li^+)-Gegentransport- bzw. des Na^+ - K^+ -Kotransport-Systems an der glatten Gefäßmuskulatur sowie an Nerven- und Nierentubulus-Zellen könnte über verschiedene Mechanismen (Anstieg der zellulären Na^+ -Konzentration; Erhöhung der renalen Na^+ -Resorption) einen Blutdruckanstieg auslösen.

6. A N H A N G

=====

BEMERKUNGEN ZUR BESTIMMUNG DER AKTIVITÄT DER VERSCHIEDENEN Na^+ -TRANSPORTSYSTEME DES ERYTHROCYTEN MIT DER HIER VERWENDETEN METHODIK

Alle Untersuchungen wurden in künstlichen salinen Medien durchgeführt. Durch die Wahl eines niedrigen Hämatokrits von 1 bis 2% wurden Veränderungen der Zusammensetzung des extrazellulären Ionenmilieus während der Versuche klein gehalten.

Durch dreimaliges Waschen der Erythrocyten in salinen Medien wurden variable Plasmaparameter ausgeschaltet, welche die aktuellen Umsatzraten an den verschiedenen Na^+ -Transportsystemen beeinflussen können, wie z.B. die Plasma-Konzentrationen von K^+ , Na^+ , Cl^- und HCO_3^- , der Plasma-pH-Wert und CO_2 -Partialdruck sowie alle reversibel bindenden plasmatischen Modifikatoren. Somit sind Abweichungen der gemessenen Transportraten vom Normalwert durch Veränderungen der Eigenschaften der Transportsysteme selbst, der sie umgebenden Membranstrukturen und/oder durch den Einfluß irreversibel an der Außenseite der Membran bindender Plasma-Faktoren verursacht.

6.1. DIE Na^+ - K^+ -PUMPE

In Untersuchungen zur Aktivität der Na^+ - K^+ -Pumpe von Geweben bzw. Zellen gibt es zwei methodisch grundsätzlich verschiedene Ansätze: Entweder wird über die Zahl der Bindungsplätze eines spezifischen Liganden (z.B. Digitalisglykoside) auf die Zahl der Na^+ - K^+ -Pumpen-Moleküle geschlossen, wobei in der Regel davon ausgegangen wird, daß Zahl und Funktion bzw. Funktionskapazität miteinander korrelieren, oder es wird ein Parameter für die Funktion der Na^+ - K^+ -Pumpe ermittelt, wozu sowohl die enzymatische Aktivität (ATP-Spaltung) als auch der Na^+ - oder K^+ -Transport dienen kann. Enzymhistochemische Methoden als dritter methodischer Ansatz seien hier nur am Rande erwähnt.

Alle mit den genannten Methoden gewonnenen Ergebnisse haben ihre spezifischen Interpretationsschwierigkeiten. Da in den vorliegenden Untersuchungen Transportraten als physiologischer Funktionsparameter der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe bestimmt wurden, soll im folgenden nur auf die Techniken der Messung des Kationentransportes an der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe eingegangen werden.

Der Kationentransport an der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe kann auf unterschiedliche Weise ermittelt werden. Am häufigsten wird Ouabain (oder ein anderes Digitalisglykosid) als spezifischer Inhibitor der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe zur Identifizierung der durch die $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe vermittelten, Ouabain-sensitiven Ionenbewegungen eingesetzt (vgl. auch 2.2.5.).

Grundsätzlich kann der K^+ -Einwärts- oder Na^+ -Auswärtstransport an der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe gemessen werden. Zur Erfassung des K^+ -Einwärtstransportes kann entweder die Ouabain-sensitive netto- K^+ -Aufnahme (91) oder der Ouabain-sensitive Einwärtstransport eines dem Inkubationsmedium zugesetzten K^+ -Analogons bzw. Tracers gemessen werden. Hierbei finden radioaktive Isotope ($^{42}\text{K}^+$ und $^{86}\text{Rb}^+$) oder das inaktive K^+ -Analog $^{85}\text{Rb}^+$ Anwendung (97,101,123,196,197,202,212,231). Der Einsatz eines K^+ -Analogons oder Tracers bedingt, daß die gemessenen Transportraten keine netto K^+ - bzw. Rb^+ -Bewegungen widerspiegeln, sondern ein ebenfalls durch die $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe vermittelter und in seiner Größe von den Versuchsbedingungen (insbesondere von der intrazellulären Na^+ -Konzentration) abhängiger $\text{K}^+ - \text{K}^+$ - bzw. $\text{K}^+ - \text{Rb}^+$ -Exchange miterfaßt wird (vgl. 2.2.5.).

Auch die Bestimmung des Na^+ -Transportes durch die $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe kann, wie in der vorliegenden Studie, als netto- Na^+ -Auswärtstransport oder unter Verwendung radioaktiver Na^+ -Isotope ($^{22}\text{Na}^+$, $^{24}\text{Na}^+$) als Tracer erfolgen (vgl. 2.2.5., Ref. 97,123,196,197,212). Die Verwendung von Tracern impliziert, daß die Zellen zunächst durch eine Vorinkubation in $^{22}\text{Na}^+$ - bzw. $^{24}\text{Na}^+$ -haltigen Medien mit radioaktivem Na^+ beladen werden müssen. Der anschließend gemessene Ouabain-sensitive $^{22}\text{Na}^+$ - bzw. $^{24}\text{Na}^+$ -Auswärtstransport ist nicht

völlig identisch mit dem netto- Na^+ -Auswärtstransport, sondern beinhaltet, sofern Na^+ im Inkubationsmedium vorhanden war, auch einen Na^+ - Na^+ -Exchange. Der Anteil des Na^+ - Na^+ -Exchange am Gesamt- Na^+ -Auswärtstransport wird durch extrazelluläres K^+ vermindert, wobei der Ouabain-sensitive Na^+ - Na^+ -Exchange bei einer extrazellulären K^+ -Konzentration von ca. 1 mM zwar zu 50% gehemmt wird (103), bei 5 mM extrazellulärem K^+ aber immer noch ca. 10% des gesamten Na^+ -Transportes an der Na^+ - K^+ -Pumpe ausmacht.

Die beschriebenen Kationentransportmessungen können am frischen Erythrocyten mit physiologischen intrazellulären Na^+ - und K^+ -Konzentrationen von ca. 10 bzw. 140 mMol/l Zell- H_2O durchgeführt werden. Unter diesen Bedingungen und bei physiologischen extrazellulären K^+ - bzw. Rb^+ -Konzentrationen von 4-5 mM arbeitet die Na^+ - K^+ -Pumpe mit nahezu halbmaximaler Geschwindigkeit, weil die äußeren K^+ -Bindungsstellen annähernd vollständig, die inneren Na^+ -Bindungsstellen aber nur zu ca. 50% gesättigt sind (vgl. 2.2.9.2.). Durch Vorinkubation mit PCMBs (2,5-p-Chlormercuribenzensulfonat) (89), Nystatin (123) oder längere Inkubation bei niederen Temperaturen (175) können die Erythrocyten, bei entsprechender Zusammensetzung des Inkubationsmediums, mit Na^+ beladen und gleichzeitig an K^+ verarmt werden. Auf diese Weise werden intrazelluläre Na^+ -Gehalte von über 50 mMol/l Erythrocyten erreicht, so daß die inneren Na^+ -Bindungsstellen der Na^+ - K^+ -Pumpe vollständig gesättigt sind (vgl. auch 91 und 175). Bei K^+ - bzw. Rb^+ -Konzentrationen von 4-5 mM im Inkubationsmedium kann folglich die maximale Kationentransportrate der Na^+ - K^+ -Pumpe ($V_{\max}$) ermittelt werden.

Die hier verwendete Methode (vgl. 2.2.5.) hat den Vorteil, daß keine Vorinkubation erforderlich und folglich die Manipulation der Zellen auf ein Mindestmaß beschränkt ist. Entsprechend den gewählten Versuchsbedingungen arbeitet die Na^+ - K^+ -Pumpe mit ca. 50% ihrer Maximalaktivität, wobei die gemessenen Transportraten zusätzlich noch von der jeweiligen Na^+ -Konzentration im Erythrocyten abhängen (vgl. 2.2.9.2.).

Da bisher keine Untersuchungen vorliegen, die zeigen, daß interindividuelle Unterschiede hinsichtlich der Halbsättigungskonzentration für extrazelluläres K^+ oder intrazelluläres Na^+ bestehen, kann auch davon ausgegangen werden, daß die hier ermittelten Transportraten, nach Korrektur auf eine konstante intrazelluläre Na^+ -Konzentration von 10 mMol/l Zell- H_2O (vgl. 2.2.9.2.) ein verlässliches Maß für die maximale Transportgeschwindigkeit der Na^+ - K^+ -Pumpe darstellen. Somit geben die in vitro gemessenen Transportraten einen Hinweis auf die aktuelle Umsatzrate der erythrocytären Na^+ - K^+ -Pumpe in vivo (bei einer normalen Plasma- K^+ -Konzentration), und die auf ein konstantes Zell- Na^+ korrigierten Werte einen Anhalt für die maximale Transportkapazität. Sofern Veränderungen hinsichtlich des letzteren Parameters gefunden wurden, muß jedoch offen bleiben, ob diese durch eine unterschiedlich hohe Umsatzrate der Na^+ - K^+ -Pumpe oder durch eine Zu- bzw. Abnahme der Anzahl an Pumpen-Molekülen pro Zelle bedingt sind.

6.2. Na^+ - K^+ -KOTRANSPORT

Das Na^+ - K^+ -Kotransportsystem vermittelt einen bidirektionalen und elektroneutralen Transport von Na^+ , K^+ und Cl^- und wird durch Furosemid und andere Schleifendiuretika (z.B. Ethacrynsäure, Bumetanid und Piretanid) gehemmt (vgl. 1.4.2. und 2.2.6.). Grundsätzlich können daher Furosemid-sensitive einwärts- oder auswärtsgerichtete Na^+ -, K^+ - (bzw. Rb^+)- oder Cl^- -Ionenbewegungen als Maß für die Aktivität dieses Transportsystems herangezogen werden.

In Tabelle 29 sind die wichtigsten bisher eingesetzten Methoden zur Bestimmung der Na^+ - K^+ -Kotransportaktivität des Menschen-Erythrocyten sowie einige Modifikationen aufgelistet. Es wird deutlich, daß sich die Versuchsprotokolle hinsichtlich der zellulären Na^+ - und K^+ -Gehalte, der Verwendung unterschiedlicher Na^+ -Beladungs-Methoden, dem Einsatz von Tracern bzw. Analoga für Na^+ bzw. K^+ sowie der Zusammensetzung der Inkubationsmedien unterscheiden. Darüber hinaus bestehen für das Na^+ - K^+ -Kotransportsystem interindividuelle

Tabelle 29: Methoden zur Bestimmung der $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransportaktivität des Menschen-Erythrocyten.

AUTOR (Ref.)	RICHTUNG DER IONEN- BEWEGUNG	BEOBACHTETE KATIONEN	ELEKTROLYT- ¹⁾ GEHALTE	MODIFIKATION DER ELEKTROLYTGEHALTE	HAUPTBESTANDTEILE DER INKUBATIONSMEDIEN
Garay et al. 1979 (93)	Auswärts	Na^+ u. K^+	K^+ 11 Na^+ 105	20 h Vorinkubation mit PCMB ³⁾ bei 4°C	5 mM KCl 145 mM NaCl
Dagher et al. 1980 (46)	Auswärts	Na^+ u. K^+	K^+ 35 Na^+ 25	20 h Vorinkubation mit PCMB ³⁾ bei 4°C	75 mM MgCl_2 85 mM Saccharose
Garay et al. 1980 (89)	Auswärts	Na^+ u. K^+	K^+ 30 - 50 Na^+ 55 - 75	20 h Vorinkubation mit PCMB ³⁾ bei 4°C	60 mM NaCl, 1 mM MgCl_2 , 90 mM Cholinchlorid
Swarts et al. 1981 (200)	Auswärts	Na^+ u. K^+	frische ²⁾ Erythrocyten	-	150 mM Cholinchlorid
Adragna et al. 1982 (1)	Auswärts	Na^+ u. K^+	K^+ 60 Na^+ 50	20 h Vorinkubation mit PCMB ³⁾ bei 4°C	75 mM MgCl_2 85 mM Saccharose
Canessa et al. 1983 (38)	Aus- und Einwärts	$^{22}\text{Na}^+$	variabel	Vorinkubation mit Nystatin	NaCl, KCl und Cholin- 85 mM Saccharose
Weder et al. 1984 (218)	Auswärts	Na^+ u. K^+	K^+ 50 Na^+ 55	20 Min. Vorinkuba- tion mit Nystatin	75 mM MgCl_2 85 mM Saccharose
Wiley et al. 1974 (225)	Einwärts	$^{22}\text{Na}^+$ od. $^{24}\text{Na}^+$	frische ²⁾ Erythrocyten	-	100 mM NaCl, 50 mM KCl, 1 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$ $^{22}\text{Na}^+$ od. $^{24}\text{Na}^+$
Duhm et al. 1982 (60)	Einwärts	Rb^+	frische ²⁾ Erythrocyten	-	5 mM RbCl 145 mM NaCl
Talib et al. 1984 (201)	Einwärts	$^{86}\text{Rb}^+$	nicht ange- geben	-	8 mM KCl, 142 mM NaCl, 0,2 $\mu\text{Ci}/\text{ml}$ $^{86}\text{Rb}^+$
Wiley et al. 1984 (224)	Einwärts	$^{42}\text{K}^+$ od. $^{86}\text{Rb}^+$	frische ²⁾ Erythrocyten	-	140 - 150 mM NaCl, 10 mM $^{42}\text{K}^+$ od. $^{86}\text{Rb}^+$

In allen Arbeiten wurde Furosemid als Inhibitor des $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransportsystems eingesetzt.

1) Elektrolytgehalte der Erythrocyten angegeben in: $\mu\text{Mol}/\text{ml}$ Zellen.

2) Elektrolytgehalte der frischen Erythrocyten: ca. 7 $\mu\text{Mol}/\text{ml}$ Na^+ und ca. 90 $\mu\text{Mol}/\text{ml}$ K^+ .

3) PCMB³⁾ = p - Chloro-Mercuribenzen-Sulfonat.

Unterschiede nicht nur in den maximalen Aktivitäten, sondern auch in den Affinitäten für intrazelluläres Na^+ (94). Der Kationentransport am Furosemid-sensitiven Na^+ - K^+ -Kotransportsystem des Menschen-Erythrocyten wird durch cis- und trans-Interaktionen zusätzlich variiert:

1. Extrazelluläres K^+ inhibiert den Na^+ -Auswärtstransport (176) und stimuliert den Na^+ -Einwärtstransport (225).
2. Extrazelluläres Na^+ stimuliert den K^+ -Einwärtstransport (225).
3. Intrazelluläres Na^+ bzw. K^+ hemmt bzw. stimuliert den Rb^+ -Einwärtstransport (60).
4. Intrazelluläres Na^+ stimuliert den K^+ -Auswärtstransport (176).
5. Extrazelluläres Mg^{++} hemmt den Rb^+ -Einwärts- und Auswärtstransport (60).

Schließlich ist das Na^+ - K^+ -Koppelungsverhältnis nicht konstant 1:1, sondern ändert sich in Abhängigkeit von den Versuchsbedingungen erheblich (1:1 bis 1:2 $\text{Na}^+:\text{K}^+$) (38,225). Die Aktivität des Na^+ - K^+ -Kotransportsystems wird somit durch die unterschiedlichen Testansätze in komplexer Weise beeinflusst, so daß die jeweils gemessenen Transportraten nur über einen Aspekt des Transportsystems Auskunft geben, dieses aber nicht vollständig charakterisieren.

Die hier verwendete Methode wurde von Duhm et al. (60) beschrieben. Die Na^+ - K^+ -Kotransportrate wurde als Furosemid-sensitive Rb^+ -Aufnahme in einem den physiologischen Bedingungen weitgehend angenäherten Ionen-Milieu ($\text{Na}_e^+ = 145 \text{ mM}$, $\text{Rb}_e^+ = 5 \text{ mM}$, $\text{Cl}_e^- = 150 \text{ mM}$, $\text{pH} = 7,4$, $\text{Na}_i^+ = 7 \text{ mMol/l}$ Zellen und $\text{K}_i^+ = 90 \text{ mMol/l}$ Zellen; vgl. 2.2.6.) bestimmt; aufwendige Vorinkubationen der Erythrocyten entfielen somit. Die gemessenen, individuellen Transportraten blieben in der Regel über viele Monate konstant ($\pm 10\%$) (60). Da zwischen der Furosemid-sensitiven Rb^+ -Aufnahme und dem Na^+ - bzw. K^+ -Auswärts-Kotransport (gemessen nach der häufig eingesetzten Methode von Garay et al., vgl. 89,90 und 93) sowohl bei normotensiven (60) als auch bei hypertensiven Probanden (224) eine hochsignifikante Korrelation besteht, darf davon

ausgegangen werden, daß die mittels der beiden Methoden gewonnenen Ergebnisse miteinander verglichen werden können.

Unter Berücksichtigung der kinetischen Eigenschaften des Kotransportsystems ($K_{1/2}$ für K_e^+ bzw. Rb_e^+ = 5-8 mM und $K_{1/2}$ für Na_e^+ = 20-30 mM (60,225)) ergibt sich, daß der Furosemid-sensitive Rb^+ -Einwärtstransport unter den gewählten Versuchsbedingungen (s.o.) mit annähernd halbmaximaler Geschwindigkeit abläuft. Der Einfluß des individuell unterschiedlichen intrazellulären Na^+ - und K^+ -Gehaltes kann angesichts der großen interindividuellen Variabilität der Kotransportaktivität (um einen Faktor von 6,6, vgl. 3.1.1., Abbildung 11) vernachlässigt werden (vgl. auch 62).

Nach neueren Untersuchungen wird mit der hier verwendeten Methode neben dem Na^+-K^+ - (bzw. Na^+-Rb^+ -) Einwärts-Kotransport ein ebenfalls Furosemid-sensitiver und Cl^- -abhängiger Rb^+-K^+ -Exchange miterfaßt, dessen Größe von der intrazellulären Na^+ -Konzentration beeinflusst wird (37,38,61,63,66,116, 130,140,141,221). Wie Duhm et al. zeigten, beträgt dieser Rb^+-K^+ - bzw. K^+-K^+ -Exchange unter den gewählten Versuchsbedingungen nahezu konstant 24% der Furosemid-sensitiven Gesamt- Rb^+ -Aufnahme, unabhängig von der Maximalaktivität des Transportsystems (63). Somit wird die Aussage, daß die Meßdaten ein verlässliches Maß für die Maximalaktivität des $Rb^+-(K^+)$ -Transportes am Furosemid-sensitiven System darstellt, durch die Existenz eines vom extrazellulären Na^+ unabhängigen Rb^+-K^+ -Exchange nicht beeinträchtigt.

6.3. Na^+-Li^+ -GEGENTRANSPORT

Zur quantitativen Erfassung des bidirektional und elektro-neutral arbeitenden Na^+-Li^+ -Gegentransportsystems gibt es prinzipiell zwei Möglichkeiten, nämlich die Messung des Einwärts- oder des Auswärtstransportes; und zwar jeweils von Li^+ oder Na^+ . Hier wurde in Anlehnung an eine von Duhm et al. ausgearbeitete Methode der Phloretin-sensitive Li^+ -Einwärtstransport bestimmt (60). Unter den gewählten Versuchsbedingungen ergibt sich entsprechend der kinetischen

Eigenschaften des Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems (vgl. 2.2.7.), daß die gemessenen Na^+ - Li^+ -Exchangeraten ca. 25% der jeweiligen Maximalaktivität des Systems betragen.

Die verwendete Methode hat den Vorteil, daß die Erythrocyten nicht erst für 3 Stunden in isotonen Li^+ -Medien vorinkubiert werden müssen, wie es die Technik von Canessa et al. verlangt (35). Sie hat aber den Nachteil, daß die gemessenen Transportraten nicht nur von der Maximalaktivität des Systems, sondern auch von der intrazellulären Na^+ -Konzentration abhängt, die - wie oben erwähnt (vgl. 2.2.7.) - in der Nähe des $K_{1/2}$ -Wertes des Transportsystems liegt. Dieser Nachteil konnte durch Korrektur der ermittelten Transportrate auf eine konstante intrazelluläre Na^+ -Konzentration eliminiert werden (vgl. 2.2.9.2.). Durch die Korrektur wurde das prinzipielle Verhalten der Na^+ - Li^+ -Gegentransportraten in den verschiedenen Probanden-Gruppen nicht beeinflusst. Dies war auch nicht zu erwarten, da sich die mittleren Na^+ -Gehalte der Erythrocyten in den verschiedenen Gruppen nicht oder nur wenig unterschieden (vgl. Tabellen 11, 20 und 23).

Zwei weitere wesentliche Einwände gegen die hier angewandte Methode wurden von Canessa et al. (34,39) vorgebracht:

1. Die verwendete Konzentration von 2 mM extrazellulärem Li^+ liegt nahe am $K_{1/2}$ -Wert des Transportsystems.
2. Der $K_{1/2}$ -Wert für intrazelluläres Na^+ wurde nicht bei jedem Probanden bestimmt.

Die beiden Argumente implizieren, daß die Affinität des Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems für extrazelluläres Li^+ und intrazelluläres Na^+ interindividuelle Unterschiede aufweist bzw. für verschiedene Personengruppen unterschiedlich ist. Hierfür gibt es keine experimentellen Hinweise. In diesbezüglichen Untersuchungen wurden bisher keine interindividuellen Unterschiede in der Affinität des Systems für extrazelluläres Li^+ (56) und extrazelluläres Na^+ (56,187) am Menschen-Erythrocyten sowie für extrazelluläres Li^+ am Rinder-Erythrocyten (57) beobachtet, wohingegen die maximalen Transportraten bei den verschiedenen Spendern ganz erheblich variierte.

Nach der Methode von Canessa et al. (35) wird die Maximalaktivität des Na^+ - Li^+ -Exchange durch Subtraktion des in Na^+ -Medien und Mg^{++} -Medien ermittelten Li^+ -Efflux aus Li^+ -beladenen Zellen (5-10 mMol/l Erythrocyten) bestimmt. Auch gegen dieses Vorgehen gibt es Einwände: Der durch externes Na^+ induzierte Li^+ -Efflux beinhaltet nämlich nicht nur den Li^+ -Transport am Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystem, sondern auch den Li^+ -Auswärtstransport durch das Na^+ - K^+ -Kotransportsystem, welches anstelle von Na^+ auch Li^+ akzeptiert (36) und durch extrazelluläres Mg^{++} und Na^+ in unterschiedlichem Ausmaß gehemmt wird (vgl. 6.1.2.). Auch das Li^+ -Leck wird durch extrazelluläres Mg^{++} stärker als durch extrazelluläres Na^+ gehemmt. Somit enthalten die nach der Technik von Canessa ermittelten Exchangeraten einen interindividuell variablen K^+ - Li^+ -Kotransport- und Li^+ -Leckfluß-Anteil.

Die Annahme, daß beide Methoden letztlich doch einen guten Hinweis auf die jeweiligen Maximalaktivitäten des Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems geben, wird durch die strenge Korrelation zwischen den mit beiden Techniken ermittelten Transportraten bei 11 normotensiven Probanden unterstützt ($r = 0,98; 60$).

Auf die zum Teil diskrepanten Ergebnisse hinsichtlich der Aktivität des Na^+ - Li^+ -Gegentransportsystems bei essentiell hypertensiven Patienten, die von verschiedenen Untersuchern - unabhängig von der verwendeten Technik - gefunden wurden, wird in der Diskussion näher eingegangen.

6.4. Na^+ - UND K^+ -LECK

Das Na^+ - bzw. K^+ -Leck wurde hier operationell definiert als Na^+ - bzw. Rb^+ -Einstrom in die Zellen, der nach Hemmung aller bekannten spezifischen Transportsysteme, d.h. in Anwesenheit von Ouabain plus Furosemid verbleibt (vgl. 2.2.8.). Die Verwendung von Rb^+ zur Bestimmung des K^+ -Lecks schien dabei gerechtfertigt, weil K^+ - und Rb^+ -Ionen sich bei einer Reihe von Transportprozessen gegenseitig vertreten können: So

akzeptiert, wie oben erwähnt, sowohl die $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Pumpe als auch das $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -Kotransportsystem Rubidium anstelle von Kalium und Rb^+ -Ionen können die Rolle des Kaliums bei der Aufrechterhaltung des Membranpotentials und im Ablauf des Aktionspotentials übernehmen. Auch die Bestimmung des Rb^+ -Lecks in der Einwärtsrichtung, also entgegengesetzt zu dem unter physiologischen Bedingungen auswärtsgerichteten K^+ -Leck, dürfte die Ergebnisse nicht beeinflussen, da die K^+ -Leckpermeabilität der Erythrocytenmembran nach heutigem Wissensstand keine vektorielle Größe darstellt, sondern in beiden Richtungen gleich ist.

Bei gegebenem Membranpotential und konstanter Oberfläche und Permeabilität der Erythrocytenmembran ist die Größe des Na^+ - bzw. Rb^+ -Leckflusses der transmembranalen Na^+ - bzw. Rb^+ -Konzentrationsdifferenz direkt proportional. Infolge der interindividuell unterschiedlichen erythrocytären Na^+ - bzw. Rb^+ -Gehalte von 4 - 11 bzw. 0,032 - 0,110 mMol/l Erythrocyten variierten die entsprechenden Konzentrationsdifferenzen ($\text{Na}_e^+ = 145 \text{ mM}$ und $\text{Rb}_e^+ = 5 \text{ mM}$) um maximal 3,2 bzw. 1,7%.

Die gemessenen Na^+ - bzw. Rb^+ -Leckflüsse wurden durch die geringen interindividuellen Unterschiede der zellulären Na^+ - bzw. Rb^+ -Gehalte kaum beeinflußt und sind somit ein gutes Maß für die basale Na^+ - bzw. Rb^+ - (K^+)-Permeabilität der Erythrocytenmembran.

Das Membranpotential des Menschen-Erythrocyten beträgt in physiologischem Ionenmilieu 9 - 11 mV (innen negativ). Es ist ein reines Donnan-Potential, das durch die Anzahl der intrazellulären Nettoladungen an nichtpenetrierenden Molekülen (im wesentlichen Hämoglobin und organische Phosphate) bestimmt wird. Deren Konzentrationen sind bei essentiell hypertensiven Patienten nicht verändert. Somit besteht auch kein Grund zu der Annahme einer bei essentieller Hypertonie vorliegenden Veränderung des Membranpotentials der Erythrocyten.

Von anderen Autoren wurde das Na^+ - und K^+ -Leck auch als netto Na^+ - bzw. K^+ -Ausstrom aus Na^+ -beladenen Zellen (PCMBs- oder Nystatin-Technik, vgl. auch 6.2.) in Anwesenheit von Ouabain plus Furosemid in ein Na^+ - und K^+ -freies Mg^{++} -Medium gemessen (46,89,218). Auch diese Methode ist geeignet, Auskunft über die Permeabilität der Erythrocytenmembran für Na^+ - und K^+ -Ionen zu geben; die gemessenen Transportraten sind ebenfalls ein Äquivalent des Na^+ - bzw. K^+ -Lecks.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

=====

- 1) Adragna N, Canessa ML, Solomon H, Slater E, Tosteson DC:
Red cell lithium-sodium countertransport and sodium-
potassium cotransport in patients with essential hyper-
tension. Hypertension 4:795-804 (1982)
- 2) Aickin CC, Deisz RA, Lux HD: Ammonium action on post-
synaptic inhibition in crayfish neurons: implications for
the mechanism of chloride extrusion. J Physiol (Lond)
329: 319-339 (1982)
- 3) Allen FM, Sherrill JW: The treatment of arterial hyper-
tension. J Metab Res 2: 429-545 (1922)
- 4) Ambard L, Beaujard E: Causes de l'hypertension arterielle.
Archs g n M d 81: 520-533 (1904)
- 5) D'Amico G: Red cell Na and K in congestive heart failure,
essential hypertension and myocardial infarction. Am J
Med Sci 236: 156-161 (1958)
- 6) Andrews DI, Evans JI, Waal-Manning HJ, Simpson FO:
Sodium-lithium countertransport in red cells: A function
of age. Proc Univ Otago Med Sch, Dunedin, New Zealand 59:
36-38 (1982)
- 7) Arendt RM, Gerbes AL, Ritter D, Stangl E, Bach P,
Z hringer J: Atrial natriuretic factor in plasma of
patients with arterial hypertension, heart failure or
cirrhosis of the liver. J Hypertension (In Druck)
- 8) Arendt RM, Stangl E, Z hringer J, Liebisch DC, Herz A:
Demonstration and characterization of α -human atrial
natriuretic factor in human plasma. FEBS Lett 189: 57-61
(1985)
- 9) Aronson PS: Red-cell sodium-lithium countertransport and
essential hypertension. New Engl J Med 307: 317 (1982)

- 10) Aronson PS, Suhm MA, Nee J: Interaction of external H with the Na-H exchanger in renal microvillus membrane vesicles (MMV). Fed Proc 42: 988 (1983)
- 11) Astrup J: The effect of hypokalaemia and of digoxin therapy on red cell sodium and potassium content. Some clinical aspects. Scand J clin Lab Invest 33: 11-16 (1974)
- 12) Atlas SA, Kleinert HD, Camargo MJ, Januszewicz A, Sealey JE, Laragh JH, Schilling JW, Lewicki JA, Johnson LK, Maack T: Purification, sequencing and synthesis of natriuretic and vasoactive rat atrial peptide. Nature 309: 717-719 (1984)
- 13) Baker PF, Blaustein MP, Hodgkin AL, Steinhardt RA: The influence of calcium on sodium efflux in squid axons. J Physiol (Lond) 200: 431-458 (1969)
- 14) Beaugé LA, Adragna N: The kinetics of ouabain inhibition and the partition of rubidium influx in human red blood cells. J Gen Physiol 57: 576-592 (1971)
- 15) Beaugé LA, Lew VL: Passive fluxes of sodium and potassium across red cell membranes. In: Membrane Transport in Red Cells, Herausgeber: JC Ellory und VL Lew. Academic Press (1977), S. 39-51
- 16) Beaugé LA, Ortíz O: Rubidium, sodium and ouabain interactions on the influx of rubidium in rat red blood cells. J Physiol (Lond) 210: 519-532 (1970)
- 17) Becker BF, Duhm J: Evidence for anionic cation transport of lithium, sodium and potassium across the human erythrocyte membrane induced by divalent anions. J Physiol (Lond) 282: 149-168 (1978)
- 18) Becker BF, Duhm J: Studies on lithium transport across the red cell membrane. VI. Properties of a sulfhydryl group involved in ouabain-resistant $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ (and $\text{Na}^+\text{-Na}^+$) exchange in human and bovine erythrocytes. J Membrane Biol 51: 287-310 (1979)

- 19) Behr J, Witzgall H, Lorenz R, Weber PC, Duhm J: Alterations of Na^+/K^+ transport systems of human erythrocytes in various forms of hypertension. *Pflügers Arch* 402: R11 (1984a)
- 20) Behr J, Witzgall H, Lorenz R, Weber PC, Duhm J: Red cell Na^+-K^+ transport in various forms of human hypertension. Role of cardiovascular risk factors and plasma potassium. *Klin Wchschr* 63 (Suppl III): 63-65 (1985)
- 21) Berchtold P, Berger M, Gries FA, Zimmermann H: Adipositas und kardiovaskuläres Risiko. *Fortschr Med* 19: 1003-1009 (1978)
- 22) Beuckelmann D, Erdmann E: Exogenous factors influencing the human erythrocyte sodium-lithium countertransport system. *Eur J Clin Invest* 14: 392-397 (1984)
- 23) Birks RJ, Langlois S: Ouabain-insensitive net sodium influx in erythrocytes of normotensive and essential hypertensive humans. *Proc R Soc Lond B* 216: 53-69 (1982)
- 24) Blaustein MP: Sodium ions, calcium ions, blood pressure regulation, and hypertension: a reassessment and a hypothesis. *Am J Physiol* 232: C165-C173 (1977)
- 25) Blaustein MP: Sodium ions, calcium transport, and the control of vascular tone. In: *Intracellular Electrolytes and Arterial Hypertension*, Herausgeber: H Zumkley und H Losse. Georg Thieme Verlag (Stuttgart) (1980), S. 24-30
- 26) Blaustein MP: How does sodium cause hypertension? A hypothesis. In: *Intracellular Electrolytes and Arterial Hypertension*, Herausgeber: H Zumkley und H Losse. Georg Thieme Verlag (Stuttgart) (1980), S. 151-157
- 27) Blaustein MP: Commentary. What is the link between vascular smooth muscle sodium pumps and hypertension? *Clin Exptl Hypertension* 3: 173-178 (1981)
- 28) Blaustein MP: Sodium transport and hypertension. *Hypertension* 6: 445-453 (1984)

- 29) Bracharz H, Laas H, Betzein G: Über die Wirkung von Aldosteronantagonisten auf den erhöhten Blutdruck. Med Klin 57: 233-238 (1962)
- 30) Braun-Menéndez E, Fasciolo JC, Leloir LF, Muñoz JM: La substancia hipertensora de la sangre del rinon isquemiado. Rev Soc Argent Biol 15: 420-425 (1939)
- 31) Bräutigam W, Christian C: Essentielle Hypertonie. In: Phychosomatische Medizin. Georg Thieme Verlag (Stuttgart), 3. Auflage (1981), S. 125-134
- 32) Brugnara C, Corrocher R, Foroni L, Steinmayr M, Bonfanti F, De Sandre G: Lithium-sodium countertransport in erythrocytes of normal and hypertensive subjects. Relationship with age and plasma renin activity. Hypertension 5: 529-534 (1983)
- 33) Burck HC: Der Elektrolytgehalt der Erythrozyten im Rahmen der Diagnostik der Herzinsuffizienz. Verh dtsch Ges Inn Med 77: 140-142 (1971)
- 34) Canessa M: The polymorphism of red cell Na and K transport in essential hypertension: Findings, controversies, and perspectives. In: Erythrocyte Membranes 3: Recent Clinical and Experimental Advances. Alan R Liss, Inc (New York) (1984), S. 293-315
- 35) Canessa M, Adragna N, Solomon HS, Connolly TM, Tosteson DC: Increased sodium-lithium countertransport in red cells of patients with essential hypertension. New Engl J Med 302: 772-776 (1980)
- 36) Canessa M, Adragna N, Bize I, Connolly TM, Solomon HS, Williams G, Slater E, Tosteson DC: Ouabain-insensitive cation transport in the red cells of normotensive and hypertensive subjects. In: Intracellular Electrolytes and Arterial Hypertension, Herausgeber: H Zunkley und H Losse. Georg Thieme Verlag (Stuttgart) (1980), S. 239-250

- 37) Canessa M, Brugnara C, Cusi D, Tosteson DC: Modes of operation and variable stoichiometry of the furosemide-sensitive Na and K fluxes in human red cells. J Gen Physiol 87: 113-142 (1986)
- 38) Canessa M, Cusi D, Brugnara C, Tosteson DC: Furosemide-sensitive Na fluxes in human red cells. Equilibrium properties and net uphill extrusion. J Gen Physiol 82: 28a (Abstr) (1983)
- 39) Canessa M, Spalvins A, Adragna N, Falkner B: Red cell sodium countertransport and cotransport in normotensive and hypertensive blacks. Hypertension 6: 344-351 (1984)
- 40) Cavieres JD, Ellory JC: Thallium and the sodium pump in human red cells. J Physiol (Lond) 242: 243-266 (1974)
- 41) Chipperfield AR: Chloride dependence of furosemide- and phloretin-sensitive passive sodium and potassium fluxes in human red cells. J Physiol (Lond) 312: 435-444 (1981)
- 42) Clegg G, Gledhill J, Morgan DB: Lithium efflux and organic anion exchange in the erythrocytes of patients with chronic cholestasis. IRCS Med Sci 10: 828-829 (1982a)
- 43) Clegg G, Morgan DB, Davidson C: The heterogeneity of essential hypertension. Relation between lithium efflux and sodium content of erythrocytes and a family history of hypertension. Lancet ii: 891-894 (1982b)
- 44) Mc Conaghey PD, Maizels M: The osmotic coefficients of haemoglobin in red cells under varying conditions. J Physiol (Lond) 155: 28-45 (1961)
- 45) Cusi D, Barlassina C, Ferrandi M, Lupi P, Ferrari P, Bianchi G: Familial aggregation of cation transport abnormalities and essential hypertension. Clin Exp Hypertension 3: 871-884 (1981)
- 46) Dagher G, Garay RP: A Na^+/K^+ -co-transport assay for essential hypertension. Can J Biochem 58: 1069-1074 (1980)

- 47) Dahl LK: Role of dietary sodium in essential hypertension. J Am Diet Ass 34: 585 (1958)
- 48) Dahl LK: Salt intake, adrenocortical function and hypertension. Nature 181: 989-990 (1958)
- 49) Dahl LK, Heine M, Tossinari L: Role of genetic factors in susceptibility to experimental hypertension due to chronic excess salt ingestion. Nature 194: 480-482 (1962)
- 50) Dorus E, Pandey GN, Shaughnessey R, Davis JM: Lithium transport across the RBC membrane. A study of genetic factors. Arch Gen Psychiatry 37: 80-81 (1980)
- 51) Duhm J: Lithium transport pathways in erythrocytes. In: Basic Mechanisms in the Action of Lithium, Herausgeber HM Emrich, JB Aldenhoff, HD Lux. Excerpta Medica (Amsterdam) (1982), S. 1-20
- 52) Duhm J: Natrium-Transport an Zell-Membranen und Blut-hochdruck: Konzepte und experimentelle Befunde am Erythrocyten. In: Hochdrucktherapie - Mechanismen und Konzepte, Herausgeber HJ Dengler und D Palm. Schattauer (Stuttgart) (1985), S. 87-117
- 53) Duhm J: Lithium ion transport mechanisms in human erythrocytes. In: Psychiatry, Vol 2, Herausgeber P Pichot, P Berner, R Wolf, K Thau. Plenum Publishing Corp (New York) (1985), S. 449-456
- 54) Duhm J, Becker BF: Studies on the lithium transport across the red cell membrane. II. Characterization of ouabain-sensitive and ouabain-insensitive Li^+ transport. Effects of bicarbonate and dipyrindamole. Pflügers Arch 367: 211-219 (1977a)
- 55) Duhm J, Becker BF: Studies on the lithium transport across the red cell membrane. III. Factors contributing to the intraindividual variability of the in vitro Li^+ distribution across the human red cell membrane. Pflügers Arch 368: 203-208 (1977b)

- 56) Duhm J, Becker BF: Studies on the lithium transport across the red cell membrane. IV. Interindividual variations in the Na^+ -dependent Li^+ countertransport system of human erythrocytes. *Pflügers Arch* 370: 211-219 (1977c)
- 57) Duhm J, Becker BF: Studies on lithium transport across the red cell membrane. V. On the nature of the Na^+ -dependent Li^+ countertransport system of mammalian erythrocytes. *J Membrane Biol* 51: 263-286 (1979)
- 58) Duhm J, Behr J: Role of exogenous factors in alterations of red cell Na^+ - Li^+ exchange and Na^+ - K^+ cotransport in essential hypertension, primary hyperaldosteronism, and hypokalemia. *Scand J clin Lab Invest* 46 (Suppl 180): 82-95 (1986)
- 59) Duhm J, Eisenried F, Becker BF, Greil W: Studies on the lithium transport across the red cell membrane. I. Li^+ uphill transport by the Na^+ -dependent Li^+ counter-transport system of human erythrocytes. *Pflügers Arch* 364: 147-155 (1976)
- 60) Duhm J, Göbel BO: Sodium-lithium exchange and sodium-potassium cotransport in human erythrocytes. Part 1: Evaluation of a simple uptake test to assess the activity of the two transport systems. *Hypertension* 4: 468-476 (1982)
- 61) Duhm J, Göbel BO: Role of the furosemide-sensitive Na^+/K^+ transport system in determining the steady-state Na^+ and K^+ content and volume of human erythrocytes in vitro and in vivo. *J Membrane Biol* 77: 243-254 (1984a)
- 62) Duhm J, Göbel BO: Na^+ - K^+ transport and volume of rat erythrocytes under dietary K^+ deficiency. *Am J Physiol* 246: C20-C29 (1984b)
- 63) Duhm J, Göbel BO: Chloride-dependent, furosemide-sensitive K^+ transport in human and rat erythrocytes. Dependence on external Na^+ , internal Na^+ , and cell volume. *Pflügers Arch* 402: R11 (1984c)

- 64) Duhm J, Göbel BO, Beck F-X: Sodium and potassium ion transport accelerations in erythrocytes of DOC, DOC-salt, two-kidney, one clip, and spontaneously hypertensive rats. *Hypertension* 5: 642-652 (1983)
- 65) Duhm J, Göbel BO, Lorenz R, Weber PC: Sodium-lithium exchange and sodium-potassium cotransport in human erythrocytes. Part 2: A simple uptake test applied to normotensive and essential hypertensive individuals. *Hypertension* 4: 477-482 (1982)
- 66) Dunham PB, Ellory JC: Passive potassium transport in low potassium sheep red cells: Dependence upon cell volume and chloride. *J Physiol (Lond)* 318: 511-530 (1981)
- 67) Dunham PB, Hoffman JF: Na and K transport in red blood cells. In: *Physiology of Membrane Disorders*, Herausgeber: TE Andreoli, JF Hoffman und DD Fanestil. Plenum Medical Book Comp (New York) (1978), S. 255-272
- 68) Dunham PB, Stewart GW, Ellory JC: Chloride-activated passive potassium transport in human erythrocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 77: 1711-1715 (1980)
- 69) Dunn MJ: The effects of transport inhibitors on sodium outflux and influx in red blood cells: Evidence for exchange diffusion. *J Clin Invest* 49: 1804-1814 (1970)
- 70) Dunn MJ: Ouabain-uninhibited sodium transport in human erythrocytes. Evidence against a second pump. *J Clin Invest* 52: 658-670 (1973)
- 71) Edmondson RPS, Thomas RD, Hilton PJ, Patrick J, Jones NF: Abnormal leucocyte composition and sodium transport in essential hypertension. *Lancet* i: 1003-1005 (1975)
- 72) Ehrlich BE, Diamond JM, Fry V, Meier K: Lithium's inhibition of erythrocyte cation countertransport involves a slow process in the erythrocyte. *J Membrane Biol* 75: 233-240 (1983)

- 73) Erdmann E, Krawietz W: Increased number of ouabain binding sites in human erythrocyte membranes in chronic hypokalaemia. *Acta biol med germ* 36: 879-883 (1977)
- 74) Erdmann E, Schmiedinger M: Oubain-sensitive and insensitive cation transport in normotensives and hypertensives in hypokalemic states. In: *Topics in Pathophysiology of Hypertension*, Herausgeber: H Villareal, MP Sambhi. Martinus Nijhoff Publishers (Boston) (1984), S. 162-168
- 75) Erdmann E, Werdan K, Hegelberger R, Pruchniewski M, Christl S: Determination of the number of $(\text{Na}^+ + \text{K}^+)$ -ATPase molecules, their enzymatic activity and the active Na^+/K^+ -transport of human erythrocytes in hypokalaemia and in hypertension. In: *Intracellular Electrolytes and Arterial Hypertension*, Herausgeber: H Zunkley und H Losse. Georg Thieme Verlag (Stuttgart) (1980), S. 164-170
- 76) Etkin NL, Mahoney JR, Forsthoefel MW, Eckmann JR, McSwigan JD, Gillum RF, Eaton JW: Racial differences in hypertension-associated red cell sodium permeability. *Nature* 297: 588-589 (1982)
- 77) Fadeke Aderomnu A, Salako LA: Abnormal cation composition and transport in erythrocytes from hypertensive patients. *Europ J Clin Invest* 9: 369-375 (1979)
- 78) McFate Smith W: Epidemiology of hypertension. *Clin Amer* 61/3: 467 (1977)
- 79) Fehske KJ, Dittberner H: Piretanid, ein vasoaktives Diuretikum. *Therapiewoche* 32: 3970-3978 (1982)
- 80) Fishman MC: Endogenous digitalis-like activity in mammalian brain. *Proc Natl Acad Sci USA* 76: 4661-4663 (1979)
- 81) Fitzgibbon WR, Morgan TO, Myers JB: Erythrocyte ^{22}Na efflux and urinary sodium excretion in essential hypertension. *Clin Sci* 59: 195s-197s (1980)

- 82) Fleckenstein A, Fleckenstein-Grün G, Byon YK, Haastert HP, Späh F: Vergleichende Untersuchungen über die Ca^{++} -antagonistischen Grundwirkungen von Niludipin (Bay a 7168) und Nifedipin (Bay a 1040) auf Myokard, Myometrium und glatte Gefäßmuskulatur. *Arzneim-Forsch/Drug Res* 29: 230-246 (1979)
- 83) Folkow B: Physiological aspects of primary hypertension. *Physiol Rev* 62: 347-504 (1982)
- 84) Franz WM: Untersuchungen der Aktivität des Na^{+} - Li^{+} -Gegen-transportsystems in Abhängigkeit von essentieller Hypertonie, langzeitiger Diuretika-einnahme, akuter und chronischer Hypokaliämie. Dissertationsschrift, Ludwig-Maximilians-Universität München (1986)
- 85) Funder J, Tosteson DC, Wieth JO: Effects of bicarbonate on lithium transport in human red cells. *J Gen Physiol* 71: 721-746 (1978)
- 86) Funder J, Wieth JO, Jensen HAE, Ibsen KK: The sodium-lithium exchange mechanism in essential hypertension: is it a sodium/proton exchanger? In: *Topics in Pathophysiology of Hypertension*, Herausgeber: H Villareal, MP Sambhi, Martinus Nijhoff (Boston) (1984), S. 147-160
- 87) Garay RP, Adragna NC, Canessa M, Tosteson DC: Outward Sodium and potassium cotransport in human red cells. *J Membrane Biol* 62: 169-174 (1981)
- 88) Garay RP, Dagher G: Erythrocyte Na^{+} and K^{+} transport systems in essential hypertension. In: *Intracellular Electrolytes and Arterial Hypertension*, Herausgeber: H Zumkley und H Losse. Georg Thieme Verlag (Stuttgart) (1980), S. 69-76
- 89) Garay RP, Dagher G, Pernollet M-G, Devynck M-A, Meyer P: Inherited defect in a Na^{+} , K^{+} -co-transport system in erythrocytes from essential hypertensive patients. *Nature* 284: 281-283 (1980)

- 90) Garay RP, Elhghozi J-L, Dagher G, Meyer P: Laboratory distinction between essential and secondary hypertension by measurement of erythrocyte cation fluxes. *New Engl J Med* 302: 769-771 (1980)
- 91) Garay RP, Garrahan PJ: The interaction of sodium and potassium with the sodium pump in red cells. *J Physiol (Lond)* 231: 297-325 (1973)
- 92) Garay RP, Garrahan PJ: The interaction of adenosintri-phosphate and inorganic phosphate with the sodium pump in red cells. *J Physiol (Lond)* 249: 51-67 (1975)
- 93) Garay RP, Meyer P: A new test showing abnormal net Na^+ and K^+ fluxes in erythrocytes of essential hypertensive patients. *Lancet* ii: 349-353 (1979)
- 94) Garay RP, Nazaret C, Hannaert P, Price M: Abnormal Na^+ , K^+ cotransport function in a group of patients with essential hypertension. *Eur J Clin Invest* 13: 311-320 (1983)
- 95) Gárdos G: The permeability of human erythrocytes to potassium. *Acta Physiol Acad Sci Hung* 10: 185-193 (1956)
- 96) Garrahan PJ, Garay RP: A kinetic study of the Na pump in red cells: Its relevance to the mechanism of active transport. *Ann N Y Acad Sci USA* 242: 445-458 (1974)
- 97) Garrahan PJ, Glynn IM: Factors affecting the relative magnitudes of the sodium:potassium and sodium:sodium exchanges catalysed by the sodium pump. *J Physiol (Lond)* 192: 189-216 (1967a)
- 98) Garrahan PJ, Glynn IM: The stoicheiometry of the sodium pump. *J Physiol (Lond)* 192: 217-235 (1967b)
- 99) Gessler U: Intra- und extrazelluläre Elektrolytveränderungen bei essentieller Hypertonie vor und nach Behandlung. *Z Kreislaufforschung* 51: 177-183 (1962)

- 100) Gledhill J, Clegg G, Morgan DB: The cholesterol and phospholipid content of the erythrocytes membrane in patients with essential hypertension. *IRCS Med Sci* 10: 831 (1982)
- 101) Gless K-H, Roelcke U, Fiehn W, Mann JFE, Schaz K, Sütterlin U, Speck GA: Kationenfluxe am Erythrozyten bei Patienten mit essentieller Hypertonie. *Klin Wchschr* 61: 517-521 (1983)
- 102) Glynn JM: Activation of adenosintriphosphatase activity in a cell membrane by external potassium and internal sodium. *J Physiol (Lond)* 160: 18P-19P (1962)
- 103) Glynn JM, Karlsh SJD: The sodium pump. *Ann Rev Physiol* 37: 13-55 (1975)
- 104) Glynn IM, Lew VL, Lüthi U: Reversal of the potassium entry mechanisms in red cells, with and without reversal of the entire pump cycle. *J Physiol (Lond)* 207: 371-391 (1970)
- 105) Grammer RT, Fukumi H, Inagami T, Misono KS: Rat atrial natriuretic factor. Purification and vasorelaxant activity. *Biochem Biophys Res Comm* 116: 696-703 (1983)
- 106) Goldblatt H, Lynch J, Hanzal RF, Summerville WW: Studies on experimental hypertension. Production of persistent elevation of systolic blood pressure by means of renal ischemia. *J Exp Med* 59: 347-379 (1934)
- 107) Greger R, Schlatter E: Properties of the basolateral membrane of the cortical thick ascending limb of Henle's loop of rabbit kidney. *Pflügers Arch* 396: 325-334 (1983)
- 108) Gruber KA, Klein MC, Hutchins PM, Buckalew VM Jr, Lymangrower JR: Natriuretic and hypertensive activities reside in a fragment of ACTH. *Hypertension* 6: 468-474 (1984)

- 109) Gruber KA, Rudel LL, Bullock BC: Increased circulating levels of an endogenous digoxin-like factor in hypertensive monkeys. *Hypertension* 4: 348-354 (1982)
- 110) Gutkowska J, Horky K, Thibault G, Januszewicz P, Cantin M, Genest J: Atrial natriuretic factor is a circulating hormone. *Biochem Biophys Res Comm* 125: 315-323 (1984)
- 111) Guyton AC, Coleman TG: Quantitative analysis of the pathophysiology of hypertension. *Circ Res* 24 (Suppl I): 1-19 (1969)
- 112) Guyton AC, Coleman TG, Cowley AW Jr, Manning RD Jr, Norman RA Jr, Ferguson JD: A systems analysis approach to understanding long-range arterial blood pressure control and hypertension. *Circ Res* 35: 159-176 (1974)
- 113) Haas M, McManus TJ: Bumetanide inhibition of (Na+K+2Cl) co-transport and K/Rb exchange at a chloride site in duck red cells: Modulation by external cations. *Biophys J* 37: 214a (Abstr) (1982)
- 114) Haas M, Schmidt III WF, McManus THJ: Catecholamine-stimulated ion transport in duck red cells. Gradient effects in electrically neutral [Na+K+2Cl] cotransport. *J Gen Physiol* 80: 125-147 (1982)
- 115) Haas M, Schooler J, Tosteson DC: Coupling of lithium to sodium transport in human red cells. *Nature* 258: 425-427 (1975)
- 116) Haas M, Starke LC, McManus TJ: Sodium modulation of catecholamine-stimulated K/K (K/Rb) exchange in duck red cells. *J Gen Physiol* 82: 10a-11a (1983)
- 117) Haber E, Koerner T, Page LB, Kliman B, Purnode A: Application of a radioimmunoassay for angiotensin I to the physiologic measurements of plasma-renin activity in normal human subjects. *J Clin Endocrinology* 29: 1349-1355 (1969)

- 118) Haddy FJ, Pamnani MB: The role of a humoral sodium-potassium pump inhibitor in low-renin hypertension. *Fed Proc* 42: 2673-2680 (1983)
- 119) Haddy FJ, Pamnani M, Clugh D, Huot S: Role of a humoral sodium-potassium pump inhibitor in experimental low renin hypertension. *Life Sciences* 30: 571-575 (1982)
- 120) Hamburger HJ: Anionenwanderungen im Serum und Blut unter dem Einfluß von CO₂, Säure und Alkali. *Biochem Z* 86: 309 (1918)
- 121) Hamlyn JM, Ringel R, Schaeffer J, Levinson PD, Hamilton BP, Kowarski AA, Blaustein MP: A circulating inhibitor of (Na⁺+K⁺)ATPase associated with essential hypertension. *Nature* 300: 650-652 (1982)
- 122) Harris EJ: Linkage of sodium and potassium active transport in human erythrocytes. In: *Active Transport and Secretion*. Cam Univ Press, Symp Soc Exp Biol 8: 228-241 (1954)
- 123) Hobbs AS, Dunham PB: Interaction of external alkali metal ions with the Na-K pump of human erythrocytes. A comparison of their effects on activation of the pump and on the rate of ouabain binding. *J Gen Physiol* 72: 381-402 (1978)
- 124) Hoffman JF: The red cell membrane and the transport of sodium and potassium. *Am J Med* 41: 666-680 (1966)
- 125) Hoffman JF, Kregenow FM: The characterization of new energy dependent cation transport processes in red blood cells. *Ann NY Acad Sci USA* 137: 566-576 (1966)
- 126) Ibsen KK, Jensen H AE, Wieth JO, Funder J: Essential hypertension: Sodium-lithium countertransport in erythrocytes from patients and from children having one hypertensive parent. *Hypertension* 4: 703-709 (1982)

- 127) Jackson PA, Morgan DB: The relation between membrane cholesterol and phospholipid and sodium efflux in erythrocytes from healthy subjects and patients with chronic cholestasis. Clin Science 62: 101-107 (1982)
- 128) Jennings ML, Adams-Lackey M, Cook KW: Absence of significant sodium-hydrogen exchange by rabbit erythrocyte sodium-lithium countertransporter. Am J Physiol 249: C63-C68 (1985)
- 129) Jones AW: Ionic dysfunction and hypertension. In: Advances in Microcirculation (Band II), Herausgeber: B Altura. Karger (Basel) (1982) S. 134-159
- 130) Kaji D, Kahn T: Kinetics of Cl-dependent K influx in human erythrocytes with and without external Na: Effect of NEM. Am J Physiol 249: C490-C496 (1985)
- 131) Kangawa K, Matsuo H: Purification and complete amino acid sequence of α -human atrial natriuretic polypeptide (α -nANP). Biochem Biophys Res Commun 118: 131-139 (1984)
- 132) Kempner W: Treatment of hypertensive vascular disease with rice diet. Am J Med 4: 545-577 (1948)
- 132a) Kinder HP, Osius G, Timm J: Statistik für Biologen und Mediziner. Friedrich-Vieweg-Verlag (Braunschweig, Wiesbaden) (1982), S. 257-261
- 133) Korff JM, Siebens AW, Gill JR: Correction of hypokalemia corrects the abnormalities in erythrocyte sodium transport in Bartter's syndrome. J Clin invest 74: 1724-1729 (1984)
- 134) Kramer HJ, Bäcker A, Krück F: Antinatriferic activity in human plasma following acute and chronic salt-loading. Kid Int 12: 214-222 (1977)
- 135) Kreye VAW, Bauer PK, Villhauer I: Evidence for furosemide-sensitive active chloride transport in vascular smooth muscle. Europ J Pharmacol 73: 91-95 (1981)

- 136) Kurtzman NA, Gutierrez LF: The pathophysiology of Bartter Syndrome. J Am Med Ass 234: 758-759 (1975)
- 137) Lang RE: Atriales natriuretisches Peptid - Ein kardiales Hormon. Münch Med Wschr (in Druck)
- 138) Lang RE, Thölken H, Ganten D, Luft FC, Ruskoaho H, Unger T: Atrial natriuretic factor - a circulating hormone stimulated by volume loading. Nature 314: 264-266 (1985)
- 139) Lauf PK: A chemically unmasked, chloride dependent K^+ transport in low K^+ sheep red cells: Genetic and evolutionary aspects. In: Erythrocyte Membranes 2: Recent Clinical and Experimental Advances. Herausgeber: WC Kruckeberg, TW Eaton, PJ Brewer. Alan R Liss, Inc (New York) (1981) S. 13-30
- 140) Lauf PK: Thiol-dependent passive K/Cl transport in sheep red cells: I. Dependence on chloride and external K^+ [Rb^+] ions. J Membrane Biol 73: 237-246 (1983)
- 141) Lauf PK, Adragna NC, Garay RP: Activation by N-ethylmaleimide of a latent K^+-Cl^- flux in human red blood cells. Am J Physiol 246: C385-C390 (1984)
- 142) Levy R, Livne A: The erythrocyte membrane in essential hypertension. Characterization of the temperature dependence of lithium efflux. Biochim Biophys Acta (Amst) 769: 41-48 (1984)
- 143) Levy R, Livne A: Erythrocyte Li_i-Na_o countertransport system. Inhibition by N-ethylmaleimide probes for a conformational change of the transport system. Biochim Biophys Acta (Amst) 777: 157-166 (1984)
- 144) Levy R, Zimlichman R, Keynan A, Livne A: The erythrocyte membrane in essential hypertension. Modified temperature-dependence of Li^+ efflux. Biochim Biophys Acta (Amst) 685: 214-218 (1982)
- 145) Losse H: Primäre Hypertonie: Pathogene Faktoren unter besonderer Berücksichtigung der Ernährung. Akt Ernähr 6: 186-191 (1981)

- 146) Losse H, Wehmeyer H, Wessels F: Der Wasser- und Elektrolytgehalt von Erythrocyten bei arterieller Hypertonie. Klin Wchschr 38: 393-395 (1960)
- 147) Losse H, Zidek W, Zunkley H, Wessels F, Vetter H: Intracellular Na^+ as a genetic marker of essential hypertension. Clin Exp Hypertension 3: 627-640 (1981)
- 148) Losse H, Zunkley H, Wehmeyer H: Untersuchungen über den Elektrolyt- und Wassergehalt von Erythrocyten bei arterieller Hypertonie. Z Kreislaufforsch 51: 43-51 (1962)
- 149) Lubowitz H, Whittam R: Ion movements in human red cells independent of the sodium pump. J Physiol (Lond) 202: 111-131 (1969)
- 150) Maggs R: Electrolyte changes in lithium therapy-mania. In: Proceedings Fourth World Congress of Psychiatry, Madrid, 5-11 September 1966. Herausgeber: JJ López Ibor. International Congress Series No. 150. Excerpta Medica Foundation (Amsterdam) (1967), Teil 3, S. 2211-2214
- 151) Mahnensmith RL, Aronson PS: The plasma membrane sodium-hydrogen exchanger and its role in physiological and pathophysiological processes. Circ Res 56: 773-788 (1985)
- 152) Mahoney JR, Etkin NL, McSwigan JD, Eaton JW: Assessment of red cell sodium transport in essential hypertension. Blood 59: 439-442 (1982)
- 153) Mahoney JR, Etkin NL, McSwigan JD, Forstoffer MW, Eckman JR, Eaton JW: Racial differences in hypertension-associated RBC Na^+ permeability. Clin Res 30: 338A (Abstr) (1982)
- 154) Maizels M: Effect of sodium content on sodium efflux from human red cells suspended in sodium-free media containing potassium, rubidium, caesium or lithium chloride. J Physiol (Lond) 195: 657-679 (1968)

- 155) Mann GV: The influence of obesity on health (first of two parts). *New Engl J Med* 291: 178-185 (1974)
- 156) Mendels J, Frazer A: Intracellular lithium concentration and clinical response. Towards a membrane theory of depression. *J Psychiat Res* 10: 9-18 (1973)
- 157) Meyer P, Garay RP, Nazaret C, Dagher G, Bellet M, Broyer M, Feingold J: Inheritance of abnormal erythrocyte cation transport in essential hypertension. *Br Med J* 282: 1114-1117 (1981)
- 158) Miller GJ: High density lipoproteins and atherosclerosis. *Ann Rev Med* 31: 97-108 (1980)
- 159) Mir MA, Charalambous BM, Morgan K, Evans JP: Erythrocyte sodium-potassium-ATPase and sodium transport in obesity. *New Engl J Med* 305: 1264-1268 (1981)
- 160) Morgan DB, Cumberbatch M, Cohn S, Scott D, Gunasundaram T, Davidson C, Chapman C: The erythrocyte sodium and potassium in patients treated with digoxin. *Br J Clin Pharmacol* 10: 127-133 (1980)
- 161) Morgan DB, Davidson C: Relations between erythrocyte lithium efflux, blood pressure, and a family history of essential hypertension in factory workers and clinic hypertensives. *J Hypertension* (in Druck)
- 162) Muczynski KA, Harris WE, Stahl WL: Altering erythrocyte membrane composition with phospholipid exchange protein. *Int J Biochem* 13: 959-962 (1981)
- 163) Munro-Faure AD, Hill DM, Anderson J: Ethnic differences in human blood cell sodium concentration. *Nature* 231: 457-458 (1971)
- 164) Ostrow DG: Lithium transport in major affective disorders. A model system for membrane-plasma and genetic-physiologic interactions. In: *Psychiatry, Vol. 2*. Herausgeber: P Pichot, P Berner, R Wolf, K Thau. Plenum Publishing Corp (New York), (1985)

- 165) Ostrow DG, Trevisan M, Okonek A, Gibbons R, Cooper R, Davis JM: Sodium dependent membrane processes in major affective disorders. In: Biological Markers in Psychiatry and Neurology. Herausgeber: E Usdin, I Handin. Pergamon Press (Oxford) (1982) S. 153-157
- 166) Owen NE: Effect of phorbol esters on DNA synthesis and ion transport in vascular smooth muscle cells. Fed Proc 44: 1806A (1985)
- 167) Page JH, Helmer OM: A crystalline pressor substance (angiotensin) resulting from the reaction between renin and renin activator. J Exp Med 71: 29-42 (1940)
- 168) Pandey GN, Dorus E, Davis JM, Tosteson DC: Lithium transport in human red blood cells. Genetic and clinical aspects. Arch gen Psychiatry 36: 902-908 (1979)
- 169) Pandey GN, Javaid JI, Davis JM, Tosteson DC: Mechanism of lithium transport in red blood cells. Physiologist 19: 321A (1976)
- 170) Pandey GN, Ostrow DG, Haas M, Dorus E, Caspar RC, Davis JM, Tosteson DC: Abnormal lithium and sodium transport in erythrocytes of a manic patient and some members of his family. Proc Natl Acad Sci USA 74: 3607-3611 (1977)
- 171) Pandey GN, Sarkadi B, Haas M, Gunn RB, Davis JM, Tosteson DC: Lithium transport pathways in human red blood cells. J Gen Physiol 72: 233-246 (1978)
- 172) Parker JC, Berkowitz LR: Physiologically instructive genetic variants involving the human red cell membrane. Physiol Rev 63: 261-313 (1983)
- 173) Philipp E: Über die Natur des $\text{Na}^+\text{-Li}^+$ -Gegentransport-systems an Erythrocyten verschiedener Spezies. Dissertationsschrift, Ludwig-Maximilians-Universität München (1983)
- 174) Post RL, Jolly PC: The linkage of sodium, potassium, and ammonium active transport across the human erythrocyte membrane. Biochim Biophys Acta (Amst) 25: 118-128 (1957)

- 175) Poston L, Sewell RB, Wilkinson SP, Richardson PJ, Williams R, Clarkson EM, MacGregor GA, DeWardener HE: Evidence for a circulating sodium transport inhibitor in essential hypertension. *Br Med J* 282: 847-849 (1981)
- 176) Price M, Hannaert P, Dagher G, Garay RP: Interaction of internal Na^+ and external K^+ with the erythrocyte Na^+ , K^+ cotransport system in essential hypertension. *Hypertension* 6: 352-359 (1984)
- 177) Rettori O, Lenoir JP: Ouabain-insensitive active sodium transport in erythrocytes: Effect of external cations. *Am J Physiol* 222: C880-C884 (1972)
- 178) Reuter H, Seitz N: The dependence of calcium efflux from cardiac muscle on temperature and external ion composition. *J Physiol (Lond)* 195: 451-470 (1968)
- 179) Reuter H, Blaustein MP, Häusler G: Na-Ca exchange and tension development in arterial smooth muscle. *Phil Trans Roy Soc London, Ser B* 265: 87-94 (1973)
- 180) Roclofsen B, Meer GV, Op Den Kamp JAF: The lipids of red cell membranes. *Scan J clin Lab Invest* 41 (Suppl): 111-115 (1981)
- 181) Roos A, Boron WF: Intracellular pH. *Physiol Rev* 61: 296-434 (1981)
- 182) Russell JM: Cation-coupled chloride influx in squid axon. Role of potassium and stoichiometry of the transport process. *J Gen Physiol* 81: 909-925 (1983)
- 183) Sachs JR: Competitive effects of some cations on active potassium transport in the human red blood cell. *J Clin Invest* 46: 1433-1441 (1967)
- 184) Sachs JR: Ouabain-insensitive sodium movements in human red blood cells. *J Gen Physiol* 57: 259-282 (1971)
- 185) Sachs JR: Kinetics of the inhibition of the Na-K pump by external sodium. *J Physiol (Lond)* 264: 449-470 (1977)

- 186) Sachs JR, Welt LG: The concentration dependence of active potassium transport in the human red blood cell. *J Clin Invest* 46: 65-76 (1967)
- 187) Sarkadi B, Alifimoff JK, Gunn RB, Tosteson DC: Kinetics and stoichiometry of Na-dependent Li transport in human red blood cells. *J Gen Physiol* 72: 249-265 (1978)
- 188) Schatzmann H-J: Herzglykoside als Hemmstoffe für den aktiven Kalium- und Natriumtransport durch die Erythrocytenmembran. *Helv Physiol Acta* 11: 346-354 (1953)
- 189) Schatzmann H-J: ATP-dependent Ca^{++} -extrusion from human red cells. *Experientia* 22: 364-365 (1966)
- 190) Schmidinger-Klein U: Quantitative Analyse des Na^{+-} , K^{+-} und Li^{+-} -Transportes sowie der Glykosidrezeptoren menschlicher Erythrocyten bei einigen Erkrankungen. Dissertationsschrift, Ludwig-Maximilians-Universität München (1984)
- 191) Schroeder E: Relationship between plasma renin, plasma sodium, and erythrocyte sodium in healthy persons and hypertensives. *Ger Med Mon* 13: 384-389 (1968)
- 192) Schuurmans Stekhoven FMAH, Bonting SL: Sodium-potassium-activated adenosintriphosphatase. In: *Membrane Transport*, Herausgeber: SL Bonting und JJHMM de Pont. Elsevier/North-Holland Biomedical Press (1981), S. 159-182
- 193) Siess W, Scherer B, Böhlig B, Roth P, Kurzmann J, Weber PC: Platelet-membrane fatty acids, platelet aggregation, and thromboxane formation during a mackerel diet. *Lancet* i: 441-444 (1980)
- 194) Simpson FO: Salt and hypertension: A sceptical review of the evidence. *Clin Sci* 57 (Suppl): 463-469 (1979)

- 195) Smith JB, Ash KO, Hunt SC, Hentschel WM, Sprowell W, Dadone MM, Williams RR: Three red cell sodium transport systems in hypertensive and normotensive Utah adults. Hypertension 6: 159-166 (1984)
- 196) Stokes GS, Monaghan JC, Middleton AT: Erythrocyte cation fluxes in normal and hypertensive human subjects. Clin Exp Pharmac Physiol 10: 279-282 (1983)
- 197) Stokes GS, Monaghan JC, Middleton A, Gunn J, Marwood JF: Altered erythrocyte cation transport related to hypertension or oral contraceptives. Klin Wchschr 63 (Suppl 3): 42-44 (1985)
- 198) Stubbs CD, Smith AD: The modification of mammalian membrane polyunsaturated fatty acid composition in relation to membrane fluidity and function. Biochim Biophys Acta (Amst) 779: 89-137 (1984)
- 199) Sütterlin U, Gless KH, Schatz K, Hübner M, Schütz V, Hunstein W: Peripheral effects of thyroid hormones: Alteration of intracellular Na-concentration, ouabain-sensitive Na-transport and Na-Li countertransport in human red blood cells. Klin Wchschr 62: 598-601 (1984)
- 200) Swarts HGP, Bonting SL, de Pont JJHMH, Schuurmans Stekhoven FMAH, Thien TA, van't Laar A: Cation fluxes and $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ -activated ATPase activity in erythrocytes of patients with essential hypertension. Hypertension 3: 641-649 (1981)
- 201) Talib HK, Chipperfield AR, Semple PF: Potassium influx into erythrocytes in essential hypertension. J Hypertension 2: 405-409 (1984)
- 202) Thibault G, Garcia R, Cantin M, Genest J: Rat atrial natriuretic factor: Purification and relationship with cardiocyte granularity. Fed Proc 42: 611 (Abstr) (1983)

- 203) Tobian L, Binion JT: Tissue cations and water in arterial hypertension. *Circulation* 5: 754-758 (1952)
- 204) Tobian L, Janecek J, Tombouliau A, Ferreira D: Sodium and potassium in the walls of arterioles in experimental renal hypertension. *J Clin Invest* 40: 1922-1925 (1961)
- 205) Tosteson DC, Hoffman JF: Regulation of cell volume by active cation transport in high and low potassium sheep red cells. *J Gen Physiol* 44: 169-194 (1960)
- 206) Trevisan M, Ostrow D, Cooper R, Liu K, Sparks S, Okonek A, Stevens E, Marquardt J, Stamler J: Abnormal red blood cell ion transport and hypertension. The people's gas company study. *Hypertension* 5: 363-367 (1983)
- 207) Tuck ML, Gross C, Maxwell MH, Brickman AS, Krasnoshtein G, Mayes D: Erythrocyte Na^+ , K^+ cotransport and Na^+ , K^+ pump in black and caucasian hypertensive patients. *Hypertension* 6: 536-544 (1984)
- 208) Turner ST, Johnson M, Boerwinkle E, Richelson E, Taswell HF, Sing CF: Sodium-lithium countertransport and blood pressure in healthy blood donors. *Hypertension* 7: 955-962 (1985)
- 209) Volhard F: Nieren und ableitende Harnwege. In: *Handbuch der Inneren Medizin*, Band 6, Herausgeber: G Bergmann, SR Staehelin. Springer (Berlin), (1931)
- 210) Walter U: Red blood cell sodium and potassium after hydrochlorothiazide. *Clin Pharmacol Ther* 30: 373-377 (1981)
- 211) Walter U, Distler A: Effects of ouabain and furosemide on ATPase activity and sodium transport in erythrocytes of normotensives and of patients with essential hypertension. In: *Intracellular Electrolytes and Arterial Hypertension*. Herausgeber: H Zumkley, H Losse. Georg Thieme Verlag (Stuttgart) (1980), S. 170-181

- 212) Walter U, Distler A: Abnormal sodium efflux in erythrocytes of patients with essential hypertension. *Hypertension* 4: 205-210 (1982)
- 213) Wambach G, Helber A, Bönner G, Hummerich W: Natrium-Kalium-ATPase-aktivität in Erythrozytenghost und Elektrolytkonzentration in Erythrozyten von Patienten mit essentieller Hypertonie. *Verh Dtsch Ges Inn Med* 84: 800-805 (1978)
- 214) DeWardener HE: The natriuretic hormone. *J Exp Physiol* 67: 371-376 (1982)
- 215) DeWardener HE, MacGregor GA: Dahl's hypothesis that a saluretic substance may be responsible for a sustained rise in arterial pressure: Its possible role in essential hypertension. *Kidney Int* 18: 1-9 (1980)
- 216) Warnock DG, Greger R, Dunham PB, Benjamin MA, Frizzell RA, Field M, Spring KR, Ives HE, Aronson PS, Seifter J: Ion transport processes in apical membranes of epithelia. *Fed Proc* 43: 2473-2487 (1984)
- 217) Weder AB: Red-cell lithium-sodium countertransport and renal lithium clearance in hypertension. *New Engl J Med* 314: 198-201 (1986)
- 218) Weder AB, Torretti BA, Julius S: Racial differences in erythrocyte cation transport. *Hypertension* 6: 115-123 (1984)
- 219) Wessels F, Junge-Hülsing G, Losse H: Untersuchungen zur Natriumpermeabilität der Erythrocyten bei Hypertonikern und Normotonikern mit familiärer Hochdruckbelastung. *Z Kreislaufforschung* 56: 374-380 (1967)
- 220) Wessels F, Zumkley H, Losse H: Untersuchungen zur Frage des Zusammenhanges zwischen Kationenpermeabilität der Erythrocyten und Hochdruckdisposition. *Z Kreislaufforschung* 59: 415-426 (1970)

- 221) Wiater LA, Dunham PB: Passive transport of K^+ and Na^+ in human red blood cells: sulphydryl binding agents and furosemide. *Am J Physiol* 245: C348-C356 (1983)
- 222) Widdicombe JH, Brading AF: A possible role of linked Na and Cl movement in active Cl uptake in smooth muscle. *Pflügers Arch* 386: 35-37 (1980)
- 223) Wieth JO, Brahm J: Kinetics of bicarbonate exchange in human red cells - physiological implications. In: *Membrane Transport in Erythrocytes*, Herausgeber: UV Lassen, HH Ussing und JO Wieth. Munksgaard (Copenhagen) (1980), S. 467-487
- 224) Wiley JS, Clarke DA, Bonacquisto LA, Scarlett JD, Harrap SB, Doyle AE: Erythrocyte cation cotransport and countertransport in essential hypertension. *Hypertension* 6: 360-368 (1984)
- 225) Wiley JS, Cooper RA: A furosemide-sensitive cotransport of sodium plus potassium in the human red cell. *J Clin Invest* 53: 745-755 (1974)
- 226) Wiley JS, Cooper RA: Inhibition of cation cotransport by cholesterol enrichment of human red cell membranes. *Biochim Biophys Acta (Amst)* 413: 425-431 (1975)
- 227) Williams RR, Hunt SC, Kuida H, Smith JB, Ash KO: Sodium-lithium countertransport in erythrocytes of hypertension prone families in Utah. *Am J Epidemiol* 118: 338-344 (1983)
- 228) Witzgall H, Behr J: Effects of potassium loading in normal man on dopaminergic control of mineralocorticoids and renin release. *J Hypertension* 4: 201-205 (1986)
- 229) Witzgall H, Hassan-Ali S: A simultaneous radioimmunoassay for aldosterone and its precursors: Human plasma levels following the inhibition of converting enzyme, before and after blockade of prostaglandin biosynthesis. *J Clin Chem Clin Biochem* 19: 387-394 (1981)

- 230) Wolfram G, Schlierf G: LDL-Cholesterin und HDL-Cholesterin - Risikofaktor und Schutzfaktor? Folgerungen für die Therapie. Internist 20: 613-618 (1979)
- 231) Woods KL, Beevers DG, West M: Familial abnormality of erythrocyte cation transport in essential hypertension. Br Med J 282: 1186-1188 (1981)
- 232) Woods JW, Falk RJ, Pittman AW, Klemmer PJ, Watson BS, Namboodiri K: Increased red-cell sodium-lithium countertransport in normotensive sons of hypertensive parents. New Engl J Med 306: 593-595 (1982)
- 233) Worley RJ, Hentschel WM, Cormier C, Nutting S, Pead G, Zelenkov K, Smith JB, Ash KO, Williams RR: Increased sodium-lithium countertransport in erythrocytes of pregnant women. New Engl J Med 307: 412-416 (1982)
- 234) Yamori Y, Nara Y, Imafuku H, Kanbe T, Mori K, Kihara M, Horie R: Biomembrane abnormalities in spontaneous hypertension. In: Topics in Pathophysiology of Hypertension, Herausgeber: H Villareal und MP Sambhi. Martinus Nijhoff Publishers (Boston) (1984) S. 3-13

A B K Ü R Z U N G S V E R Z E I C H N I S

=====

akt.	aktuell
ADP	Adenosindiphosphat
ATP	Adenosintriphosphat
DMSO	Dimethylsulfoxid
DOC	Desoxycorticosteron
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
FB +/-	vorhandene/fehlende familiäre Bluthochdruckbelastung
Hb	Hämoglobin
Hb ₄	Hämoglobin-Tetramer
HDL	high density lipoprotein
K _{1/2}	Halbsättigungskonzentration
korrr.	korrigiert
MCHC	mittlerer zellulärer Hämoglobingehalt
n.s.	nicht signifikant
PCMBS	p-Chlormercuribenzen-sulfonat
P _i	anorganisches Phosphat
S.D.	standard deviation, Standardabweichung
S.E.M.	standard error of the mean, mittlerer Fehler des Mittelwertes (S.D./ $\sqrt{n}$)
Th +/-	mit/ohne Therapie
V _{max}	maximale Transport- bzw. Reaktionsgeschwindigkeit
WHO	World Health Organization
Z.n.	Zustand nach

Herrn Prof. Dr. J. Duhm danke ich für die Themenstellung, für die Durchsicht der Arbeit und für die jederzeit freundliche Bereitschaft, auftretende Probleme und Fragen zu besprechen.

Herrn Prof. Dr. E. Gerlach danke ich für die Arbeitsmöglichkeit in seinem Institut und für darüber hinaus gewährte Unterstützung.

Den technischen Assistentinnen Frau J. Kronauer und Frau B. Göser schulde ich Dank für die hilfreiche Unterstützung bei der Durchführung der Versuche.

Bei Herrn Prof. Dr. P.C. Weber, Herrn Priv.-Doz. Dr. H. Witzgall und Herrn Dr. R. Lorenz bedanke ich mich für die Hilfe bei der Untersuchung und Auswahl der Patienten, für die Aldosteron- und Renin-Bestimmungen sowie für die Analyse der Membran-Fettsäure-Zusammensetzung.

Für die gute Zusammenarbeit bei der Hydrochlorothiazid-Studie bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. E. Erdmann und Herrn Priv.-Doz. Dr. K. Werdan.

L E B E N S L A U F
=====

6.9.1960	geboren in Bamberg
Vater	Georg Behr, Postbeamter
Mutter	Erika Behr, geb. Müllich
September 1966 bis Juli 1970	Grundschule in Bamberg
September 1970 bis Juni 1979	Dientzenhofer Gymnasium in Bamberg
Juni 1979	Abitur
November 1979	Aufnahme des Studiums der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität in München
August 1981	Ärztliche Vorprüfung
April 1982 bis Dezember 1984	Experimenteller Teil der Doktorarbeit
August 1982	1. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
August 1984	2. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
4.11.1985	3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
13.11.1985	Approbation als Arzt
Seit 1.1.1986	Assistenzarzt an der Pneumologischen Abteilung der I. Medizinischen Klinik der Universität München, Klinikum Großhadern

